Lane Medical Library

Das Wesen der Resistenzherabsetzung bei Erkältung.

(Experimentell-serologische Beiträge zu dem Problem der Erkältung.)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

Von

Fr. Keysser
Medizinalpraktikant am Kgl. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin.

Tag der Promotion: 10. Juni 1910.

Berlin 1910.
Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)
Linienstraße 158.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Flügge.**

Inhaltsübersicht.

I. Das Verhalten der Opsonine bei Erkältung. Seite

Einleitung 5

I. Welches sind die Schutzstoffe des Blutes, die unter Erkältungseinflüssen eine Änderung erfahren können? . . . 7

II. Erkältungsmethoden im Tierversuch 10

III. Vorbemerkungen zu den Opsoninversuchen (Technik, Tierwahl, Blutentnahme, Bakterien) 12

IV. Versuche über das Verhalten der Opsonine 16

A. Wie verhalten sich die Opsonine unmittelbar nach der Erkältung, und ist ein Unterschied zwischen zentralem und peripherem Blut zu beobachten? 16

B. Welches Verhalten zeigen die Opsonine bei lokaler Erkältung? 21

C. Wie verhalten sich die Opsonine in den der Erkältung folgenden Tagen? 22

D. Berechtigen uns die im Tierversuch gewonnenen Resultate, analoge Verhältnisse im menschlichen Organismus bei Erkältung anzunehmen? 25

V. Ergebnis der Untersuchung 27

VI. Übersichtstabelle über die Versuche 28

II. Das Verhalten der Bakteriolysine resp. Baktericidine, des Komplementes und der Agglutinine bei Erkältung.

Einleitung 30

A. Das Verhalten

1. der Bakteriolysine 31

2. der Baktericidine 36

3. des Komplementes 38

a) Kaninchenkomplement 40

b) Meerschweinchenkomplement 41

c) Verhalten an den der Erkältung folgenden Tagen 42

B. Das Verhalten des bakteriolytischen Immunkörpers und der Agglutinine bei Erkältung 43
Vorbemerkungen 43
1. Das Verhalten bei aktiv immunisierten Tieren . . . 48
2. Das Verhalten an den der Erkältung folgenden Tagen 51
3. Wird die Bildung resp. Rückbildung der Immunkörper durch Erkältung gehemmt oder beschleunigt? . . . 52
Ergebnis der Untersuchung 54

III. Das Verhalten der Leukocyten, ihrer keimtötenden und verdauenden Kraft bei Erkältung.

A. 1. Zahl der Leukocyten, ihre Beweglichkeit und Freßtätigkeit bei Erkältungseinflüssen ausgesetzten Tieren . . . 55
2. Das Verhalten der Leukocytenbaktericidie und der digestiven Fermente der Leukocyten 58
I. a) Leukocytenbaktericidie von Schweinerotlauf . 61
b) Choleravibrionen, Milzbrandbazillen 62
c) Staphylokokken 64
II. Proteolytische Fermentwirkung 64
3. Das Verhalten der fixen Gewebsphagocyten (Ronzani) 67
B. 1. Wird eine Schädigung der Schutzstoffe verursacht durch das Auftreten irgendwelcher schädlichen Stoffe im Blut oder durch das Auftreten antagonistischer Substanzen? . 69
2. Wie werden die Schutzstoffe verändert, wenn die Tiere an Erkältungseinflüsse durch häufiges Einwirken derselben gewöhnt, d. h. abgehärtet, werden? 74
C. Die Bedeutung der Herabsetzung der Schutzstoffe durch Erkältungseinflüsse für das Problem der Erkältung. (Mit Besprechung der Literatur) 77
D. Ergebnis der Untersuchung (Teil III) 82
Literaturangaben 85

I.

Das Verhalten der Opsonine bei Erkältung.

Die Ansichten über den Begriff und das Wesen der Erkältung sind zurzeit sehr geteilt und verworren, wenn wir auch mit den Fortschritten der Medizin im Laufe der Zeit dem Problem bereits näher gekommen sind.

So wurde zunächst bei dem Beginn der exakten Forschung die Bedeutung der Erkältung eingeschränkt, die von Hippokrates ab bis Schönlein eine dominierende Rolle als ätiologisches Moment spielte; führt doch letzterer noch 80 Krankheiten in seinem Lehrbuch an, die durch Erkältung verursacht wären. Schon die Virchowsche Schule lehnte die Erkältung ab als „einen sehr dehnbaren und wenig scharf präzisierbaren Begriff"; in der bakteriologisch-ätiologischen Ära wurde dann sogar der Erkältung jegliche Existenzberechtigung abgesprochen und die Erkältung lediglich als eine Infektionskrankheit angesehen (Chelmonsky, Dürk, Ruhemann).

Die experimentell-biologischen Untersuchungen ergaben indes, daß man damit viel zu weit gegangen war. Pasteur und seine Schüler zeigten, daß der pathogene Mikroorganismus nur einen Faktor für das Zustandekommen der Infektion bedeutet, und daß noch andere Verhältnisse im Organismus ausschlaggebend sind, die er mit dem Sammelnamen „individuelle Disposition" bezeichnet.

Von Lode, Trommsdorf und anderen wurde dann der experimentelle Nachweis erbracht, daß unter Er-

kältungseinflüssen eine Resistenzherabsetzung des Organismus eintritt, die den zufällig im Organismus befindlichen pathogenen Keimen ermöglicht, ihre schädigende Wirkung zu entfalten.

Das ist der augenblickliche Stand des Erkältungsproblems. Mit der Lösung der sich daraus ergebenden Frage, worin die Resistenzherabsetzung besteht, haben sich schon verschiedene Autoren, besonders auch Trommsdorf, bemüht, ohne indes zu einem wirklich positiven Resultat gelangt zu sein. Andere haben auf Grund von Beobachtungen besonderer Symptome im Verlauf der Erkältung die verschiedensten Theorien über das Wesen der Erkältung aufgestellt; ich werde erst am Schluß meiner Arbeit diese ihrem Gehalt und ihrer Bedeutung nach besprechen.

Die vorliegende Arbeit soll lediglich der Untersuchung über das Wesen der Resistenzherabsetzung, die durch Erkältungseinflüsse bedingt ist, dienen. Zwei Faktoren kommen da besonders in Betracht, die dem Organismus im Kampf mit den Mikroorganismen zur Verfügung stehen, die Schutzstoffe des Blutes und gewisse Zellen des Organismus, Elemente, die erst in den letzten Jahrzehnten seitens der Immunitätsforschung der Untersuchung zugänglich gemacht sind. Das Verhalten derselben werde ich deshalb systematisch nach den jetzigen Anschauungen und Methoden der Immunitätsforschung zu behandeln versuchen, um am Schluß das Fazit zu ziehen, ob und inwieweit wir in der Erkenntnis des Wesens der durch Erkältung bedingten Resistenzherabsetzung vorgeschritten sind.

Da der ganzen Frage ein allgemeines Interesse zukommt, und da es mir gerechtfertigt erscheint, auseinanderzusetzen, nach welchen Gesichtspunkten und unter welchen Begründungen eine derartige Untersuchung vorzunehmen ist, sei es mir gestattet, einige Bemerkungen vorauszuschicken über die Schutzstoffe, die hier in Betracht kommen.

I. Welches sind die Schutzstoffe des Blutes, die unter Erkältungseinflüssen eine Änderung erfahren können?

Es stehen dem Organismus, wie bereits erwähnt, im wesentlichen zwei Elemente zur Verfügung im Kampf mit den Mikroorganismen, die antibakteriellen Substanzen und die Leukocyten mit ihren digestiven Fermenten.

a) Die antibakteriellen Stoffe sind Substanzen, die zu den Elementen des Bakterienleibes verschiedene Affinität besitzen und mit diesen Verbindungen eingehen.

Diese Wirkung der Blutflüssigkeit auf den Bakterienleib kann sich auf verschiedene Weise äußern:

1. können die Bakterien abgetötet bzw. aufgelöst werden (baktericide resp. bakteriolytische Wirkung);
2. können sie so verändert werden, daß sie zusammenballen (agglutinierende Wirkung);
3. können sie so verändert werden, daß sie von den Phagocyten leicht aufgenommen werden (opsonische Wirkung).

Da also die Blutflüssigkeit diese verschiedenartigen chemo-physikalischen Wirkungen auf die Bakterien auszuüben vermag, dürfen wir annehmen, daß in den Blutflüssigkeiten 3 bzw. 4 Gruppen antibakterieller Elemente enthalten sind.

1. Baktericidine resp. Bakteriolysine.
2. Agglutinine.
3. Opsonine.

Die Rolle, die diesen Substanzen in bezug auf Immunität als Schutzstoff gegenüber Infektionen zukommt, ist noch nicht geklärt. Ja von den meisten Autoren wird den Agglutininen jede schützende Wirkung abgesprochen, da eine Schädigung oder gar Abtötung der Mikroorganismen mit dem Vorgang der Haufenbildung nicht verbunden ist. Erweisen sich doch die agglutinierten Keime als vollkommen lebensfähig, ja sie vermögen sich sogar im agglutinierten Zustande zu vermehren, wobei sie manchmal zu einem eigentümlichen starren Fadenkonvolut auswachsen, ein Phänomen, das Pfaundler als Fadenreaktion beschrieben hat.

Im Gegensatz zu den Agglutininen kommt den Bakteriolysinen resp. Baktericidinen eine allgemein anerkannte ausgesprochene Schutzwirkung zu, die sich gegen die lebenden Bakterien richtet und sich darin äußert, daß eine rasche Zerstörung der letzteren eintritt unter Zerfall zu kleinen Kügelchen. Nur ist das Vorkommen dieser Bakteriolysine ein hauptsächlich auf die Gruppe der Typhusbazillen und Choleravibrionen beschränktes, und infolge dieser Beschränkung auf eine kleine Gruppe von Krankheitserregern sinkt ihre Bedeutung als Schutzstoff im allgemeinen.

Anders dagegen die Opsonine. Diese äußern ihre Wirkung zwar keineswegs in so ausgesprochener Weise wie die Bakteriolysine, verändern sie doch die Bakterien nur so, daß sie von den Phagocyten leicht aufgenommen werden, dafür aber ist ihr Vorkommen als Schutzstoff ein fast allgemeines; für fast alle Bakterienspezies lassen sich Opsonine nachweisen. Darin liegt ihre hervorragende Bedeutung als Schutzstoff im Blut im Vergleich zu allen anderen, und dazu kommt noch, daß dank der von Wright ausgearbeiteten Technik die opsonische Wirkung, die sowohl durch Normal- als auch durch Immunblut auf jede Bakterienspezies ausgeübt werden kann, auch sehr genau zu messen ist.

Aus diesen Erörterungen geht hervor, daß in erster Linie bei Schädigungen der Schutzstoffe des Blutes die Opsonine in Betracht kommen; versagen diese, das heißt bereiten diese die Bakterien nicht mehr oder nicht genügend vor für die Phagocytose, so vermag der Organismus nicht mehr seinen wirksamsten Schutz, die Phagocytose, in den Kampf mit den Mikroorganismen einzustellen.

In Anbetracht der Wichtigkeit des Verhaltens dieser opsonischen Wirkung werde ich in diesem ersten Teil meiner Arbeit mich ausschließlich und eingehend mit dem Verhalten dieser Stoffe bei Erkältung befassen und erst in dem folgenden Abschnitt Bezug nehmen auf die Bakteriolysine resp. Baktericidine und Agglutinine.

b) Neben diesen antibakteriellen Substanzen im Serum kämen noch die zellulären Elemente in Betracht, und zwar würden darunter alle zelligen Elemente zu

verstehen sein, die geformte Partikelchen (Bakterien etc.) irgendwelcher Natur aufzunehmen vermögen, kurz der Vorgang, den Metschnikoff als Phagocytose bezeichnet und in die Immunitätsforschung eingeführt hat.

Diese Elemente teilt Metschnikoff in zwei große Gruppen, in die beweglichen (oder wandernden) und in die fixen Phagocyten. Zu letzteren gehören unter anderem die Gefäßendothelien der Blut- und Lymphbahnen, während zu den ersteren die weißen Blutkörperchen zählen. Zwischen diesen beiden Gruppen bilden diejenigen Freßzellen einen Übergang, die in den großen lymphoiden Organen, in der Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, angehäuft sind, wo sie fortwährend neugebildet und in das Blut befördert werden. Hiermit ändern dieselben gewissermaßen ihren Charakter und verwandeln sich aus fixen in bewegliche Phagocyten.

Unter den Leukocyten des Blutes, den Lymphocyten, mononukleären und polymorphkernigen Leukocyten, spielen die letzteren die Hauptrolle im Kampf gegen Bakterieninfektionen. Die Lehre Metschnikoffs über diesen Vorgang wird von Levaditi kurz in folgendem zusammengefaßt: „Jedesmal wenn ein Organismus, der entweder von Hause aus (natürliche angeborene Immunität) oder auf eine andere bestimmte Weise (künstlich erworbene Immunität) unempfindlich gegen die pathogene Wirkung eines bestimmten Krankheitserregers ist resp. geworden ist, mit diesem letzteren in Konflikt gerät, entwickelt sich ein Kampf zwischen den Krankheitserregern und den Phagocyten des bedrohten Individuums. Aus diesem Kampf gehen die Phagocyten als Sieger hervor insofern, als sie die Mikroben in das Innere ihres Protoplasmaleibes einschließen, sie dort mehr oder minder verdauen und dadurch unschädlich machen.“

Das Für und Wider dieser Metschnikoffschen Lehre zu erörtern, ist hier nicht der Platz, zumal es mir lediglich auf die Phagocytose selbst ankommt. Daß diese jetzt mit der Berichtigung, daß sie nur unter dem Einfluß von Substanzen des Serums eintreten kann, allgemein anerkannt ist, brauche ich nur zu erwähnen.

Aus diesen Angaben über die zellulären Elemente geht also hervor, daß bei der Untersuchung des Ver-

haltens der Leukocyten bei Erkältung, abgesehen von der Zahl derselben, 2 Punkte zu berücksichtigen sind:

1. die Fähigkeit, die Bakterien aufzunehmen,
2. die Fähigkeit, die aufgenommenen Bakterien durch intrazelluläre Digestion aufzulösen.

Fassen wir das Ergebnis dieser Betrachtung, welches die Schutzstoffe des Blutes sind, die unter Erkältungseinflüssen möglicherweise eine Änderung erfahren können, zusammen, so ergibt sich gleichzeitig die Disposition für eine systematische Untersuchung:

1. das Verhalten der Opsonine,
2. das Verhalten der Bakteriolysine resp. Bakterieidine und Agglutinine,
3. das Verhalten der Phagocyten und ihrer digestiven Fermente.

Bevor ich auf meine Versuche selbst eingehe, muß ich einige Vorbemerkungen über die Methoden der Erkältungsversuche und über die Technik der Untersuchungsmethoden vorausschicken.

II. Erkältungsmethoden im Tierversuch.

Im allgemeinen wird unter Erkältung eine Krankheit verstanden. Diese Auffassung erschwert wegen der Mannigfaltigkeit der Erkältungskrankheiten die Forschung und führt zu Unklarheiten, denn ein bloßes zufälliges Nacheinander von Erkältung und Erkrankung — so schreibt Lode — scheint unser Urteil vielfach zu trüben.

Um das zu vermeiden, halte ich es für ratsam, wenigstens vorläufig bei wissenschaftlichen Untersuchungen scharf die Begriffe Erkältung und Erkältungskrankheit zu scheiden und unter Erkältung nur zu verstehen die Erkältungseinflüsse mit den durch sie im Organismus hervorgerufenen Veränderungen, unter Erkältungskrankheit dagegen die durch zufällig bei der Erkältung anwesende pathogene Mikroorganismen bewirkten Veränderungen.

Unter den Erkältungseinflüssen spielen besonders zwei Faktoren eine Rolle: Kälte und Zugluft.

Mit Hilfe dieser beiden Momente, der feuchten Kälte und der Zugluft, haben Lode und Trommsdorf

Erkältungsversuche an Tieren angestellt und eine Resistenzherabsetzung durch Einwirkung dieser exakt nachgewiesen.

Es mag zugegeben werden, daß die Erkältungsmethoden dem wirklichen Vorgang nicht vollkommen entsprechen; für meine Untersuchungen kommt es indes lediglich auf die Herabsetzung der Resistenz bzw. Schaffung einer Disposition des Organismus für Infektion an, deren Zustandekommen Lode und Trommsdorf nachgewiesen haben, und wenn ich im folgenden der Kürze halber von erkälteten Tieren spreche, so meine ich die mit den angegebenen Methoden künstlich erkälteten Tiere.

Die Erkältung der Versuchstiere wurde folgendermaßen bewirkt:

1. Die Tiere wurden zur Hälfte geschoren, in kaltem Wasser von 12—15° C 2—10 Min. gebadet und bis zu einigen Stunden der Zugluft ausgesetzt, indem sie in einen Gitterkäfig zwischen 2 Fensterflügel gesetzt wurden. Dann entsteht nämlich infolge der herrschenden Temperaturdifferenzen zwischen Zimmer- und Außenluft ein mehr oder weniger starker Luftstrom, der dem Körper Wärme entzieht, besonders durch die gesteigerte Wasserverdunstung der feuchten Haut nach dem Bade.
2. Die Tiere wurden nur gebadet, nicht geschoren, danach wieder der Zugluft ausgesetzt.
3. Die Tiere wurden zur Hälfte geschoren, nicht gebadet und der Zugluft ausgesetzt. In diesem Fall wurden die Tiere nicht in einen Gitterkäfig gesetzt, da sie sich dann ganz zusammenkauerten und das Fehlen des Haarkleides durch Verkleinerung der Körperoberfläche auszugleichen suchten; um daher der Körperfläche eine möglichst große Abkühlungsoberfläche zu geben, mußten die Tiere auf dem Operationsbrett aufgespannt und so zwischen 2 Fensterflügel gestellt werden.

Für die lokalen Erkältungsversuche wurde folgende Methode angewandt: Die Tiere wurden auf dem Operationsbrett aufgespannt, ein Hinterlauf völlig geschoren

und darauf 5 bis 10 Min. mittels Ätherspravs resp. Chloräthyls, — letzteres zur Vermeidung der Einatmung von Ätherdämpfen und einer dadurch eventuell bedingten Beeinflussung der Schutzstoffe, — eine starke Abkühlung erzielt. Mittels eines Gebläses wurde ein starker Luftstrom erzeugt, der eine energische Verdunstung der aufgesprayten Flüssigkeit zur Folge hatte.

III. Vorbemerkung zu den Opsoninversuchen.

1. Die Technik der Opsoninbestimmung ist die von Wright ausgearbeitete. Das Serum wurde gewonnen durch Aufsaugen des Blutes in den hakenförmig gekrümmten Saugkapillaren; nach kurzem Zentrifugieren scheidet sich das Serum von dem Blutkuchen.

Die Leukocytensuspension wurde hergestellt durch Aufsaugen von 10—12 Tropfen Blut in 1,5 Proz. Natrium citricum-Lösung zwecks Defibrinierung des Blutes und nach zweimaligem Waschen in 0,8 Proz. Na Cl-Lösung und vorsichtigem Zentrifugieren zu den Versuchen benutzt. Dabei möchte ich hervorheben, daß ich niemals die Leukocyten desselben Versuchstieres benutzte, sondern stets die eines anderen normalen Tieres derselben Spezies, und daß die Suspension erst kurz vor dem Gebrauch hergestellt wurde, um stets gutes Material zu haben und einwandfreie Resultate zu erhalten. Dagegen wurde das Normalserum stets von dem betreffenden Versuchstier vor der Abkühlung gewonnen, um die Veränderung des Opsoningehaltes für dasselbe Individuum nachweisen zu können, während ich ungenaue Resultate erzielen würde, wenn ich die „Opsonische Zahl" des Versuchstieres auf die eines anderen normalen beziehen würde.

Das Blut zur Leukocytengewinnung wurde aus den Ohrgefäßen entnommen, und zwar bei Kaninchen mittels einer in die Ohrvene eingestochenen Kanüle, bei Meerschweinchen durch Abschneiden des Ohrrandes nach vorherigem Abreiben mit Xylol und Äther-Alkohol. So vermochte ich stets leicht und schnell die nötigen Blutmengen zur Leukocytengewinnung zu erhalten. Die Bakterienemulsion wurde meistens so dicht gewählt, daß durchschnittlich 6 Bakterien von je 1 Leukocyt aufgenommen waren, wenn das Gemisch von gleichen Teilen Serum,

Leukocyten und Bakterien 10—15 Min. im Brutschrank bei 39° belassen war.

2. Die Tierwahl für die Versuche bot einige Schwierigkeiten. Kaninchen und Meerschweinchen kommen für Laboratoriumszwecke hauptsächlich in Betracht. Meerschweinchen sind äußerst empfindlich für Abkühlungen, was auch Trommsdorf ausdrücklich hervorhebt; sie gehen sehr oft nach einigen Stunden ein, so daß es nicht möglich ist, das Verhalten der Opsonine nach dem Versuch noch längere Zeit zu verfolgen. Ferner ist auch ein Operieren an Meerschweinchen zwecks Blutgewinnung aus verschiedenen Körperregionen umständlich und mit Gefahren für das Tier verknüpft. Diese Momente kommen bei Kaninchen weniger in Betracht; dafür aber eignen sich die Leukocyten der Kaninchen nicht gut für die opsonischen Präparate; es finden sich nämlich im Kaninchenblut sehr viel mononukleäre Leukocyten, außerdem sind sie äußerst empfindlich, sodaß die mikroskopischen Bilder dadurch teilweise erheblich beeinträchtigt werden. Mit Meerschweinchenleukocyten dagegen erhält man viel schönere mikroskopische Bilder, da nur sehr wenig mononukleäre vorhanden und die Leukocyten viel weniger empfindlich sind.

Naheliegend wäre es ja nun, Kaninchen für die Erkältungsversuche zu verwenden und deren Serum mit Leukocyten normaler Meerschweinchen zu benutzen. Leider hat sich diese Kombination, abgesehen von dem möglichen Einwande, daß hieraus keine exakten Schlüsse zu ziehen seien, nicht ausführen lassen, da fast stets das Kaninchenserum das Meerschweinchenblut so stark hämolysierte, daß die Phagocytose herabgesetzt, ja aufgehoben wurde. Da sich also die oben erwähnten Schwierigkeiten nicht umgehen ließen, wählte ich zu meinen Versuchen hauptsächlich Kaninchen, führte aber auch an Meerschweinchen mit einigen unten zu erwähnenden Abweichungen dieselben aus; schließlich bot sich mir noch die Gelegenheit, das Verhalten der Opsonine unter ähnlichen Bedingungen an Menschen festzustellen; so konnte ich prüfen, ob auch wirklich eine Analogie der im Tierversuch erhaltenen Resultate mit den bei Menschen unter Erkältungseinflüssen gewonnenen bestehe, und auf

ähnliche Vorgänge im menschlichen Organismus geschlossen werden könne.

3. Technik der Blutentnahme. Es kam darauf an, festzustellen, ob bei der Erkältung ein Unterschied des Opsoningehaltes zwischen dem zentralen und peripheren Blut besteht, und ferner, daß die Eingriffe möglichst unschädlich für die Tiere waren, um sie am Leben zu erhalten.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, schien mir folgende Methode am sichersten und schnellsten zum Ziele zu führen, die gestattet, durch ganz unbedeutende Eingriffe die betreffenden Blutproben einwandfrei zu gewinnen.

Gewöhnlich ging ich so vor, daß ich bei Kaninchen vor der Abkühlung Blut aus einer Ohrvene entnahm, nach der Abkühlung

a) aus einem Ast der Arteria femoralis,
b) aus der Vena epigastrica,
c) aus der Ohrvene.

Den Ast der Art. femoralis und die Vena epigastrica konnte ich stets leicht an dem auf dem Operationsbrett aufgespannten Kaninchen auffinden; wenn ich an der medialen Fläche des Hinterlaufes dicht über dem Kniegelenk die Haut quer durchschnitt, fand ich stets eine kleine Arterie, einen Ast der Art. femoralis; wenn ich die Bauchhaut 2 Finger breit lateral von der Medianlinie in Höhe der untersten Rippe durchtrennte, stieß ich stets auf einen dicken Venenstamm, die Vena epigastrica. Da ich nur geringe Blutmengen benötigte, so genügten diese angeschnittenen kleinen Gefäße vollkommen; das Blut ließ ich dann von der hakenförmigen Saugkapillare aufsaugen. Diese Eingriffe waren also sehr gering, zumal keine Freilegung oder Unterbindung notwendig wurde; die Blutung stand stets durch leichte Kompression mittels sterilen Wattebausches.

Bei Meerschweinchen gelangte ich mit dieser Methode nicht zum Ziel; es blieb daher nichts anderes übrig, als große Arterien resp. Venenstämme freizulegen bzw. Herzpunktion auszuführen.

Bei den lokalen Erkältungsversuchen kam es darauf an, aus dem Stamm, der das Blut des betreffenden abgekühlten Hinterlaufes in die Vena cava inferior leitete, der Vena femoralis zu entnehmen. Dabei mußte die Vena femoralis sorgfältig freigelegt werden, das Blut direkt aus der Vene aufgesogen und die Vene sorgfältig unterbunden werden.

4. Die zu den Versuchen benutzten Bakterien. Die die größte Rolle bei Erkältungskrankheiten spielenden Bakterien sind die Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken als Erreger der Angina, der Pneumonie und der Osteomyelitis, in zweiter Linie kämen dann Typhusbazillen, Meningokokken etc. in Betracht. In diesen Versuchen beschränkte ich mich hauptsächlich auf die drei erstgenannten; teils züchtete ich dieselben aus dem vom Virchow-Krankenhaus freundlichst überlassenen Material, teils benutzte ich ältere Stämme des Instituts.

Das Verhalten der Opsonine gegenüber diesen Bakterien war ein verschiedenes; während Staphylokokken von den Kaninchenleukocyten verhältnismäßig gleichmäßig aufgenommen wurden, war die Phagocytose der Streptokokken eine sehr ungleiche; so fand ich in manchen Leukocyten 10—20 Kokken und in anderen gar keine, so daß die Feststellung der opsonischen Zahl schwierig war, aber immerhin noch brauchbare Resultate lieferte. Dagegen bekam ich stets mit Pneumokokken einen völligen Ausfall der Phagocytose selbst bei sehr dichter Bazillenemulsion, so daß ich anfangs glaubte, daß im Kaninchenblut keine Opsonine für Pneumokokken vorhanden seien. Zufällig kam mir beim Niederschreiben dieser Zeilen eine Arbeit von Tschistowitsch und Jurewitsch zu Händen, die bei Pneumokokken den Ausfall der Phagocytose Antiphaginen zuschreiben, Stoffen, die entstehen sollen beim Züchten der Pneumokokken auf Blutagar. Da ich die vom Menschen stammenden Pneumokokken nach der Passage durch die Maus auf Pferdeblutagar weiterzüchtete, wäre es wohl denkbar, daß diesen Pneumokokken Stoffe anhaften könnten, welche deren Phagocytose durch Kaninchenleukocyten und Meerschweinchenleukocyten hinderten.

Nach diesen Vorbemerkungen gehe ich nun zur Besprechung meiner Versuche über das Verhalten der Opsonine bei Erkältungseinflüssen.

IV. Versuche über das Verhalten der Opsonine bei Erkältung.

Die Resultate dieser Untersuchungen stellen die Ergebnisse von 30 Versuchen dar. Ich werde dieselben nicht sämtlich und auch nicht der Reihenfolge nach anführen, sondern nur die typischen herausgreifen und nach den sich ergebenden folgenden Fragen einordnen:

A. Wie verhalten sich die Opsonine unmittelbar nach der Erkältung, und ist ein Unterschied zwischen zentralem und peripherem Blut zu beobachten?

B. Welches Verhalten zeigen die Opsonine bei lokaler Erkältung?

C. Wie verhalten sich die Opsonine in den der Erkältung folgenden Tagen?

D. Berechtigen uns die in den Tierversuchen gewonnenen Resultate, analoge Verhältnisse im menschlichen Organismus bei Erkältungseinflüssen anzunehmen?

A. Wie verhalten sich die Opsonine unmittelbar nach der Erkältung, und ist ein Unterschied zwischen zentralem und peripherem Blut zu beobachten?

I. Die Tiere werden geschoren, gebadet und der Zugluft ausgesetzt.

1. Versuch Nr. 7 (K_3, 6. IX.).

Großes Kaninchen (2400 g, R.-T. 40,2°) wird 5 Min. in kaltem Wasser (12°) gebadet, die R.-T. sinkt sofort auf 34°; nachdem es 1 Std. der Zugluft ausgesetzt ist, sinkt die R.-T. auf 26,4°. Nach dem Versuch wird das Kaninchen in Watte gepackt; es erholt sich allmählich; während es in der Zugluft einen sehr kläglichen Eindruck machte, am ganzen Körper zitterte, beginnt es 2 Stunden nachher wieder auf äußere Reize zu reagieren und zu fressen. Nach 4 Std. R.-T. 31,3°.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	5,4	1,0
Nach dem Bade	„	„	4,8	0,9
Sofort nach der Erkältung	Ast d. Art. femoralis	„	3,6	0,5
„	Ohrvene	„	3,3	0,45
„	Vena epigastrica	„	3,7	0,5
Vor dem Versuch	Ohrvene	Streptokokken	4,4	1,0
Nach dem Bade	„	„	3,9	0,9
Sofort nach der Erkältung	Ast d. Art. femoralis	„	2,0	0,5
„	Ohrvene	„	1,5	0,45
„	Vena epigastrica	„	2,0	0,5

2. Versuch Nr. 13 (K_8, 17. IX.).

Großes Kaninchen (2400 g, R.-T. 40,5°). In 5 Min. gebadet in Wasser von 15°. R.-T. sinkt auf 37°; nachdem es dann $2^1/_2$ Std. der Zugluft ausgesetzt ist, sinkt die R.-T. auf 30,5°. Nach dem Versuch wird das Tier in Watte gepackt; es erholt sich bedeutend schneller als das vorige. R.-T. nach 4 Std. 35,2°.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	2,0	1,0
Sofort nach der Erkältung	Vena epigastrica	„	0,9	0,4
„	Ast d. Art. femoralis	„	0,8	0,4
„	Ohrvene	„	1,0	0,5
Vor dem Versuch	Ohrvene	Streptokokken	3,6	1,0
Sofort nach der Erkältung	Vena epigastrica	„	1,7	0,5
„	Ast d. Art. femoralis	„	1,7	0,5
„	Ohrvene	„	1,9	0,5

3. Versuch Nr. 6 (M_2, 5. IX.).

Meerschweinchen (380 g, R.-T. 38,3°) wird zur Hälfte geschoren, 5 Min. gebadet in Wasser von 15° C und $1^1/_2$ Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 28,5°; da das Tier einen moribunden Eindruck macht, wird es entblutet.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	5,0	1,0
1/4 Std. nach d. Bade	Art. femoralis	„	—	—
1 1/2 „ „ „ „	Linke Vena jugularis	„	3,0	0,6
1 1/2 „ „ „ „	Rechte Art. carotis	„	3,9	0,7
Vor dem Versuch	Ohrvene	Streptokokken	4,6	1,0
1/4 Std. nach d. Bade	Art. femoralis	„	2,0	0,4
1 1/2 „ „ „ „	Linke Vena jugularis	„	2,0	0,4
1 1/2 „ „ „ „	Rechte Art. carotis	„	2,0	0,4

II. Die Tiere werden nur gebadet und der Zugluft ausgesetzt.

1. Versuch Nr. 8 (K_3, 8. IX.).

Kaninchen (2100 g, R.-T. 39,5°) wird 5 Min. gebadet bei 14°, 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 32,5°. Nach dem Versuch wird das Tier in Watte gepackt; es erholt sich sehr schnell und frißt gut.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	6,0	1,0
1 Std. nach dem Bade	Vena epigastrica	„	5,3	0,9
1 „ „ „ „	Ast d. Art. femoralis	„	3,5	0,58
2 „ „ „ „	„	„	4.0	0,66
2 „ „ „ „	Ohrvene	„	3,8	0,63

2. Versuch Nr. 11 (K_6, 14. IX.).

Kaninchen (2250 g, R.-T. 39°), wird 2 Min. in Wasser von 16° C gebadet, 2 Std. der Zugluft ausgesetzt; R.-T. sinkt auf 34°; Tier erholt sich schnell.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	7,7	1,0
Nach der Erkältung	Ast d. Art. femoralis	„	6,7	0,8
„	Vena epigastrica	„	5,7	0,7
„	Ohrvene	„	5,0	0,65

3. Versuch Nr. 16 (M_5, 17. IX.).

Meerschweinchen (350 g, R.-T. 38,1°), 5 Min. gebadet bei 14°, 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. Wenige Minuten danach war das Tier tot.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	4,0	1,0
Nach der Erkältung	Linker Ventrikel (Herzpunktion)	„	2,3	0,57
„	Vena femoralis	„	2,0	0,5

III. Die Tiere werden geschoren, nicht gebadet, auf dem Operationsbrett aufgespannt und der Zugluft ausgesetzt.

1. Versuch Nr. 12 (K_7, 15. IX.).

Kaninchen (2230 g, R.-T. 39°). Dem Tier wird Rücken, Brust und Bauch geschoren, dann wird es auf dem Operationsbrett aufgespannt und der Zugluft 2 Std. lang ausgesetzt.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	5,7	1,0
Nach der Erkältung	„	„	3,5	0,6
„	Vena epigastrica	„	3,7	0,6
Vor dem Versuch	Ohrvene	Streptokokken	5,0	1,0
Nach der Erkältung	„	„	3,7	0,7
„	Vena epigastrica	„	3,7	0,7

2. Versuch Nr. 16 (K_{10}, 17. IX.).

Kaninchen (1800 g, R.-T. 39,2°) wird Rücken, Brust und Bauch geschoren, auf dem Operationsbrett aufgespannt und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 34,5°.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	2,3	1,0
Nach der Erkältung	Vena epigastrica	„	1,1	0,5
„	Ast d. Art. femoralis	„	1,1	0,5
„	Ohrvene	„	1,2	0,6

Überblicken wir nun kurz die soeben angeführten Versuche, so ergibt sich, daß ein beträchtlicher Unterschied zwischen dem Opsoningehalt des Serums normaler und erkälteter Tiere besteht, und zwar zeigt der Opsoningehalt bei letzteren eine Abnahme um 40—70 Proz. Dabei spielt anscheinend die Schwere des Eingriffs keine so bedeutende Rolle, wie man annehmen sollte, oder aber der verhältnismäßig geringe Eingriff (Scheren und der Zugluft aussetzen) ist für das Kaninchen doch noch so groß, daß der Ausfall ein maximaler wird; so sehen wir z. B. beim Kaninchen bzw. Meerschweinchen, das geschoren, gebadet und der Zugluft ausgesetzt ist (Versuch 7 und 6), eine Herabsetzung des Opsoningehaltes um 55,5 Proz. bzw. 40 Proz., und bei dem nur geschorenen, nicht gebadeten und 2 St. der Zugluft ausgesetzten Kaninchen (Versuch 16, K_{10}) auch eine Abnahme um 50 Proz. Andererseits ließ sich eine Abstufung infolge der verschiedenen Modifikationen bei K_2 (I) um 55 Proz., K_3 (II) um 42 Proz., K_7 (III) um 40 Proz. annehmen; doch scheinen diese ungleichen Ergebnisse mehr auf individuellen Momenten zu beruhen.

Läßt sich nun ein Unterschied des Opsoningehaltes zwischen zentralem, d. h. arteriellem, und peripherem, d. h. venösem, Blut feststellen?

Es bestehen ja Unterschiede zwischen den an verschiedenen Stellen entnommenen Blutproben, teils ist die Herabsetzung im arteriellen eine geringere als im venösen (K_6, Versuch 11); teils umgekehrt (K_3, Versuch 8 und K_8, Versuch 11), meist aber ist der Unterschied ganz unbedeutend, so daß ich diese Schwankungen eher auf Fehler in der Technik beziehen möchte als auf wirklich verschiedenes Verhalten der Opsonine; außerdem wären die Unterschiede zu gering, um aus ihnen Schlüsse ziehen zu können auf irgendeine Gesetzmäßigkeit.

Auch die Frage, ob der Opsoningehalt bei Erkältung für eine Bakterienspezies stärker geschwächt wird als für die andere, ist zu verneinen, es wird der opsonische Index, wie aus den angeführten Versuchen zu ersehen ist, in gleichem Maße für alle Bakterien herabgesetzt; das beweist auch der folgende Versuch, in dem der opsonische Index außer für Staphylokokken und Streptokokken für Typhusbazillen bestimmt wurde.

(Versuch 28 K_{18}).

Kaninchen (2900 g, R.-T. 29,3°) wird zur Hälfte geschoren, 5 Min. gebadet in Wasser von 18° und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 31,5°.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	5,3	—
Nach der Erkältung	„	„	3,2	0,6
Vor dem Versuch	„	Streptokokken	4,6	—
Nach der Erkältung	„	„	3,0	0,65
Vor dem Versuch	„	Typhusbazillen	6 0	—
Nach der Erkältung	„	„	3,9	0,6

B. Welches Verhalten zeigen die Opsonine bei lokaler Erkältung?

Die Methode und Technik der lokalen Erkältung habe ich oben bereits ausführlich besprochen, sodaß ich mich hier mit kurzen Angaben begnügen kann.

1. Versuch 23 (K_{13}, 28. IX.).

Kaninchen (2500 g), der Hinterlauf wird geschoren, derselbe mittels Ätherspray abgekühlt.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	4,5	1,0
„ „ „	Linke Vena femoral.	„	4,0	0,9
Nach dem Versuch	Rechte „ „	„	3,9	0,84
„ „ „	Ohrvene	„	4,0	0,9

2. Versuch 24 (K_{14}, 30. IX.).

Kaninchen (2100 g), Hinterlauf wird geschoren und mittels Chloräthylspray abgekühlt.

Serum + Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme	Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Vor dem Versuch	Ohrvene	Staphylokokken	1,9	1,0
„ „ „	Linke Vena femoral.	„	1,6	0,84
Nach dem Versuch	Rechte „ „	„	1,5	0,82
„ „ „	Rechte Art. femoral.	„	1,8	0,94

3. Versuch 25 (K_{15}, 31. IX.).

Kaninchen (2000 g), Hinterlauf geschoren, 10 Min. Chloräthylspray.

Serum +		Bakterien	Opsonische Zahl	Opsonischer Index
Zeit der Blutentnahme	Ort der Blutentnahme			
Vor dem Versuch	Linke Vena femoral.	Staphylokokken	4,0	1,0
Nach dem Versuch	Rechte „ „	„	3,8	0,95
Vor dem Versuch	Linke „ „	Streptokokken	6,1	1,0
Nach dem Versuch	Rechte „ „	„	6,2	1,0

Die in diesen Versuchen über lokale Erkältung sich zeigenden minimalen Schwankungen, die nicht größer sind als die zwischen peripherem und zentralem Blut, sind wohl auch mehr den Mängeln der Technik zuzuschreiben. Jedenfalls können diese Werte im Vergleich zu den großen Ausschlägen bei den oben angeführten allgemeinen Erkältungsversuchen völlig unberücksichtigt bleiben; eine Bedeutung für das Auftreten lokaler Erkältungskrankheiten kann ihnen wenigstens nicht zukommen.

Interessant ist nun die Frage, weshalb bei allgemeiner Erkältung eine so starke Herabsetzung des Opsoningehaltes eintritt, bei lokaler diese aber fehlt, und ob man daraus Schlüsse ziehen kann über das Entstehen der Opsoninschwankungen. Doch ich muß darauf verzichten, bereits an dieser Stelle die Frage zu erörtern, behalte mir aber vor, später darauf zurückzukommen.

C. Wie verhalten sich die Opsonine an den den Erkältungsversuchen folgenden Tagen und wie vor dem eventuell eintretenden Tode?

Die Kaninchen erholten sich von den Erkältungsversuchen mit 2 Ausnahmen jedesmal sehr schnell, die Temperatur stieg an dem folgenden Tage wieder auf die normale Höhe; die fast bei allen Tieren auftretenden leichten Diarrhöen waren am 2., spätestens 3. Tage behoben.

8 bis 14 Tage nach den Versuchen ging ein großer Teil der Versuchskaninchen zugrunde, davon 3 an Stall-

seuche (K_2, K_6, K_8), 2 an Bauchdeckenphlegmonen und Pyämie und 2 an lokalen Eiterungen, und zwar waren dies die Kaninchen der lokalen Erkältungsversuche, bei denen die Vena femoralis unterbunden werden mußte. Außerdem starben noch 5 Kaninchen, deren Sektion keine besonderen pathologischen Veränderungen aufwies, abgesehen von einer stets hier gefundenen Hyperämie der Lungen.

Die übrigen zu den Versuchen verwendeten Tiere sind noch am Leben.

Da es interessant war, das Verhalten der Opsonine nach dem Erkältungsversuch weiter zu verfolgen, so nahm ich fast täglich Blutproben aus der Ohrvene der Versuchstiere zur Bestimmung des opsonischen Index.

Die interessantesten und typischen Befunde will ich noch kurz mitteilen:

1. K_3 (Versuch Nr. 8 vom 8. IX.).

Kaninchen ist nur gebadet (5 Min. bei 16°) und 1 Std. der Zugluft ausgesetzt.

Datum	Temperatur	Staphylococco Opson. Index
8. IX.	32,0°	0,63
9. IX.	38,9°	0,7
10. IX.	39,1°	1,0
11. IX.	39,2°	—
12. IX.	39,0°	0,85
13. IX.	39,2°	1,3
14. IX.	39,2°	1,4
15. IX.	39,2°	1,0
16. IX.	39,2°	1,0

2. K_4 (Versuch Nr. 9 vom 10. IX.).

Datum	Temperatur	Staphylococco Opson. Index
10. IX.	29,2°	0,8
12. IX.	39,1°	1,0
13. IX.	39,0°	1,3
14. IX.	39,2°	1,4
15. IX.	39,2°	—
16. IX.	39,2°	1,0
24. IX.	39,1°	1,0

3. K_6 (Versuch Nr. 11 vom 14. IX.).

Kaninchen verendet am 25. IX., Sektionsergebnis Bauchdeckenphlegmone und Pyämie.

Datum	Temperatur	Staphylococco Opson. Index
14. IX.	34,0°	0,65
15. IX.	36,0°	0,7
16. IX.	36,0°	0,9
17. IX.	38,0°	—
22. IX.	40,0°	0,36
25. IX. †	—	—

4. K_2 (Versuch Nr. 7 vom 6. IX.).

Kaninchen verendet am 10. IX. an Stallseuche.

Datum	Temperatur	Staphylococco Opson. Index
6. IX.	26,2°	0,45
7. IX.	40,2°	0,6
8. IX.	39,5°	0,65
9. IX.	34,1°	0,4
10. IX. †	—	—

Aus diesen Angaben ist bereits zu ersehen, daß 1 bis 2 Tage nach dem Versuche die Temperatur sowohl wie der Gehalt der Opsonine wieder auf das Normale gestiegen ist, ja am 3. und 4. Tage (K_4) resp. 6. bis 7. Tage (K_3) hat der opsonische Index die normale Grenze weit überschritten, um dann allerdings gleich wieder zur Norm zurückzukehren. Anders dagegen bei den kranken Tieren (K_6 und K_2). Auch hier steigt anfangs der opsonische Index als Maßstab des Opsoningehaltes um ein geringes, vermag aber nicht die normale Höhe zu erreichen und fällt dann kurz vor dem Tode rapide. Ein solches Verhalten des opsonischen Index deutete stets das bevorstehende Ende des Tieres an.

D. Berechtigen uns diese in den Tierversuchen gewonnenen Resultate zu der Annahme ähnlicher Vorgänge im menschlichen Organismus unter Erkältungseinflüssen?

So starke Erkältungseinflüsse wie sie in den Tierversuchen angewandt wurden, sind im menschlichen Leben selten, kommen indes vor. Ein analoges Verhalten hätten wir z. B. in dem Fall, daß jemand auf dem Eise einbricht, kürzere oder längere Zeit sich in dem eiskalten Wasser befindet und große Wärmeverluste erleidet durch Wasserverdunstung der feuchten Kleider in der Zugluft.

Zur Untersuchung einen solchen Fall zu bekommen, bietet sich wohl kaum Gelegenheit, so blieb mir nur die Möglichkeit, mich mit den im täglichen Leben vorkommenden Erkältungseinflüssen zu befassen, die eine Angina, Schnupfen, Husten, schlimmstenfalls eine Pneumonie zur Folge haben, der Abkühlung in kalter Zugluft nach voraufgegangener Erhitzung.

Der Freundlichkeit zweier Bekannter verdanke ich es, folgenden Versuch ausgeführt haben zu können. Jedem der drei Beteiligten

1. W. Kr. (24 J.),
2. L. G. (22 J.),
3. Fr. K. (24 J.)

wurden Blutproben mittels der Wrightschen Saugkapillare aus der Fingerbeere entnommen, am Mittag des betreffenden Tages. Nach sehr starker Erhitzung durch mehrstündiges Tanzen an demselben Abend mit nachfolgender Abkühlung durch einen halbstündigen Spaziergang in kalter, zugiger Nachtluft wurden nachts $1^1/_2$ Uhr jedem wieder in derselben Weise Blutproben entnommen. Die Untersuchung des Opsoningehaltes dieser drei Blutproben, die ich gleich an demselben Tage ausführte, ergab folgendes Resultat:

	Staphylococco opsonische Zahl		Staphylococco opson. Iudex
	Vor der Abkühlung	Nach der Abkühlung	
1. W. Kr.	6,4	5,4	0,8
2. L. G.	6,2	5,8	0,9
3. Fr. K.	5,8	4,7	0,8

Wir sehen bei W. Kr. und Fr. K. eine deutliche Abnahme des Opsoningehaltes, bei L. G. dagegen ist die Schwankung eine äußerst geringe; wahrscheinlich spielt hier die Abhärtung gegen derartige Einflüsse eine Rolle, was bei W. Kr. und Fr. K. weniger oder gar nicht in Frage kommt. Doch ich will mich darüber nicht auf weitere Erörterungen einlassen; bedürfen doch die sich dabei ergebenden interessanten Fragen einer eingehenderen Untersuchung; hier genügt es mir, lediglich zu konstatieren, daß eine Herabsetzung des opsonischen Index beim Menschen unter den üblichen Erkältungseinflüssen deutlich zu beobachten ist, der bei Fr. K. am folgenden Tage eine ziemlich starke Angina folgte.

Damit aber wäre die Berechtigung, aus den angestellten Tierversuchen auf menschliche Verhältnisse schließen und ähnliche Vorgänge im menschlichen Organismus annehmen zu dürfen, erwiesen. So würde unter Erkältungseinflüssen eine mehr oder weniger bedeutende Abnahme des Opsoningehaltes des Blutes eintreten und einen nicht unwesentlichen Einfluß haben für den Eintritt einer Infektion.

Diese Annahme würde auch den Angaben Wolffs entsprechen, der den Opsoningehalt bei an Lungenentzündung erkrankten Menschen vom ersten bis letzten Krankheitstage bestimmt.

Wolff fand in 11 Fällen stets in den ersten Tagen einen Pneumococco opsonischen Index von 0,5—0,75, er bleibt auch noch unter 1,0 bis kurz vor der Krisis, um dann sich über das Normale zu erheben. Er schreibt:

„It is noteworthy that the opsonic index persists below normal until within a few hours before crisis (the negative phase of Wright) then is rises above normal and reaches its height within 24 hours after crisis when decline towards normal takes place.“

Dieses Ergebnis der Wolffschen Untersuchung würde, wie gesagt, meinen Befunden entsprechen und dieselben vervollständigen.

Während ich feststellen konnte, daß lediglich unter dem Erkältungseinfluß der opsonische Index von 1,0 auf 0,6—0,4 sinkt, um bald wieder zu steigen, bei eintretender Infektion aber auf diesem Tiefstand zu verharren, um kurz vor dem Tode noch weiter zu sinken,

fand Wolff, daß gleich im Beginn der Lungenentzündung der opsonische Index um 50 Proz. herabgesetzt war und unter dem Normalen bleibt, um erst kurz vor der Krise zur normalen Höhe wieder anzusteigen.

Damit schließe ich vorläufig das Kapitel über Opsonine, muß aber in einem späteren Kapitel noch einige Ergänzungen bringen, nämlich über das Verhalten der Opsonine unter Erkältungseinflüssen bei abgehärteten Tieren, da ich in dem betreffenden Kapitel gleichzeitig die anderen Schutzstoffe mitbehandelt habe und das Verhalten derselben vergleichen will. Zum Schluß werde ich auch noch eine Übersichtstabelle über alle angestellten Versuche betreffend die Schwankungen des Opsoningehaltes anführen, da ich oben nur die typischen Fälle mit deutlichen Ausschlägen besprochen habe, um zu zeigen, daß nicht etwa sämtliche Versuche so eindeutig ausfielen, und daß nicht bei allen Versuchstieren dieselben Schwankungen sich zeigten. Die Ursache dafür dürfte wohl auf individuellen Momenten beruhen, auf die ich oben hingewiesen habe. In dieser Tabelle werde ich mich begnügen, nur die maximalen Ausschläge anzuführen, ohne den Ort der Blutentnahme zu berücksichtigen.

Das Ergebnis der Arbeit läßt sich in folgendem kurz zusammenfassen:

1. Kaninchen sind zu Erkältungsversuchen geeigneter als Meerschweinchen.
2. Während die Phagocytose der Staphylokokken unter dem Einfluß der Kaninchenopsonine eine gleichmäßige ist, werden Streptokokken ungleichmäßig gefressen.

   Der Ausfall der Phagocytose bei Pneumokokken beruht wahrscheinlich auf dem Entstehen von Antiphaginen bei Züchtung auf Blutagar, Stoffen, die die Phagocytose verhindern.
3. Der Opsoningehalt des Blutes erkälteter Tiere ist um 40—60 Proz. herabgesetzt gegenüber dem Blut normaler Tiere, sowohl bei Kaninchen wie Meerschweinchen.

Übersicht über das Verhalten der Opsonine bei Erkältung.

Tier Nr.	Erkältungs-methode	Opsonischer Index		
		I. Staphylo-kokken	II. Strepto-kokken	III. Typhus-bazillen
1. K_1	I	0,73	0,69	—
2. K_2	I	0,45	0,45	—
3. K_3	II	0,58	—	—
4. K_4	II	0,59	—	—
5. K_5	III	—	0,47	—
6. K_6	III	0,65	—	—
7. K_7	III	0,6	0,7	—
8. K_8	I	0,4	0,5	—
9. K_9	II	0,82	0,79	—
10. K_{10}	III	0,5	—	—
11. K_{11}	III	—	0,49	—
12. K_{12}	II	0,68	—	—
13. K_{13}	IV	0,84	—	—
14. K_{14}	IV	0,82	—	—
15. K_{15}	IV	0,95	1,0	—
16. K_{16}	IV	0,89	0,9	—
17. K_{17}	I	0,78	0,71	—
18. K_{18}	I	0,6	0,65	0,6
19. K_{19}	II	0,43	0,5	—
20. K_{20}	II	0 82	—	—
21. K_{21}	II	0,59	0,6	0,58
22. K_{22}	III	0,81	0,78	—
23. M_1	I	0,7	0,73	—
24. M_2	I	0,6	0,4	—
25. M_3	II	0,43	0,5	—
26. M_4	II	0,81	—	—
27. M_5	II	0,57	—	—
28. M_6	II	—	0,7	—
29. M_7	II	—	0,58	—
30. M_8	III	0,86	—	—

Erkältungsmethoden.

I. Tier geschoren, gebadet und der Zugluft ausgesetzt.
II. Tier nur gebadet und der Zugluft ausgesetzt.
III. Tier geschoren und, ohne gebadet zu werden, der Zugluft ausgesetzt.
IV. Lokale Erkältung.

K = Kaninchen. M = Meerschweinchen.

4. Ein Unterschied zwischen zentralem und peripherem Blut in bezug auf den Opsoningehalt ist bei Erkältung nicht zu erkennen.
5. Der Opsoningehalt wird für alle Bakterien in gleichem Maße herabgesetzt.
6. Bei lokaler Erkältung tritt keine Abnahme des Opsoningehaltes im Blute der betreffenden Region ein.
7. Die Regeneration des Opsoningehaltes tritt in den der Erkältung folgenden Tagen schnell ein und steigt sogar bedeutend über das Normale.
8. Bei infizierten Tieren steigt der Opsoningehalt nach der Erkältung zwar auch, erreicht aber nicht mehr die normale Höhe und sinkt dann wieder rapide vor dem Tode. Aus diesem Verhalten der Opsonine konnte stets auf den baldig eintretenden Tod geschlossen werden.
9. Da bei Menschen unter Erkältungseinflüssen ähnliche Schwankungen nachzuweisen sind, berechtigen uns die im Tierversuch gewonnenen Resultate zu der Annahme ähnlicher Vorgänge im menschlichen Organismus.

II.

Das Verhalten der Bakteriolysine resp. Baktericidine, des Komplementes und der Agglutinine bei Erkältung.

Wie ich im ersten Teil der Arbeit bereits auseinandergesetzt habe, ist im Gegensatz zu dem in bezug auf Immunität sehr verbreiteten Typus der Opsonine das Vorkommen der Bakteriolysine resp. Baktericidine und Agglutinine nur ein sehr beschränktes und nur für einzelne Bakterienarten nachweisbar, hauptsächlich für die Gruppe der Typhusbazillen und Choleravibrionen. Es konnte sich demnach die Untersuchung über den Einfluß der Erkältung nicht auf Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken, die bei Erkältung die Hauptrolle spielenden Bakterien, erstrecken, sondern lediglich auf Typhusbazillen und Choleravibrionen.

Dagegen konnten bei der Untersuchung der Antikörper — der Immunibakteriolysine und -hämolysine — auch die Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Meningokokken in den Bereich der Untersuchung gezogen werden.

Da es sich, wie Ehrlich und Morgenroth gezeigt haben, um einen komplexen Bau dieser Körper handelt, indem erst durch die Beteiligung zweier durch ihre Resistenz gegen höhere Wärmegrade voneinander verschiedener Komponenten die bakteriolytische resp. hämolytische Wirkung zustande kommt, mußte das Verhalten jeder der beiden Komponenten für sich festgestellt werden. Von diesen Komponenten ist die eine ein thermostabiler Körper — der Ambozeptor —, die andere ein thermo-

labiler — das Komplement —, beide weisen in der Intensität ihrer Wirkung sehr beträchtliche Unterschiede auf.

Bordet und von Dungern zeigten nämlich, daß der Komplementgehalt der Immunsera absolut nicht größer ist als der normaler Sera, und daß daher der bedeutende Unterschied in der Wirksamkeit beider tierischer Flüssigkeiten nur auf ihren Gehalt an Ambozeptoren bezogen werden kann.

Daraus folgt, daß es von Wichtigkeit ist, sowohl den Komplementgehalt wie den bakteriolytischen Immunkörper zu untersuchen, und daß die Bestimmung des Komplementgehaltes sowohl an normalen wie an immunisierten Tieren, die des Immunkörpers dagegen nur an immunisierten möglich ist.

A. Das Verhalten der Bakteriolysine resp. Baktericidine und des Komplementes bei Erkältung.

Die Prüfung der Bakteriolysine ist in vivo und in vitro möglich, das eine Mal mittels des Pfeifferschen Versuches an normalen Meerschweinchen, denen eine bestimmte Menge Bakterien unter Zusatz verschiedener spezifischer Immunserumverdünnungen in die Bauchhöhle injiziert wird — hier wird die aktive Substanz geprüft —, das andere Mal, indem das inaktivierte Serum hochimmunisierter Tiere in vitro mit den spezifischen Bakterien resp. deren Extrakten und Komplement versetzt wird, durch die Komplementbindungsmethode. Es sei mir gestattet, die bakteriolytischen Versuche in vivo getrennt von denen in vitro zu besprechen und mit letzteren zusammen das Verhalten der Agglutinine zu behandeln; da beide Stoffe bei immunisierten Tieren zu untersuchen und gleichzeitig bei denselben Tieren von mir bestimmt sind.

Im Anschluß an die Untersuchung der Schutzstoffe der Bauchhöhle werde ich das Verhalten der Baktericidine, der Schutzstoffe des kreisenden Blutes, prüfen; ob diese beiden Stoffe identisch sind mit dem Komplement, das ist keineswegs entschieden, aber auch dann würde es gerechtfertigt sein, das Komplement — als die aktive thermolabile Komponente in der Komplexität der Bakteriolysine — auf sein Verhalten gegenüber Erkältungseinflüssen durch die Komplementbindung zu bestimmen.

Es ergibt sich somit folgende Einteilung:

A. 1. Bakteriolysine,
   2. Baktericidine,
   3. Komplement;

B. 1. Bakteriolytischer Immunkörper,
   2. Agglutinine.

1. Bakteriolysine. Die Prüfung der Bakteriolysine in vivo geschieht durch den Pfeifferschen Versuch. Die Anordnung desselben war folgendermaßen:

Spezifisches hochwertiges Immunserum, dessen Titer 5000 betrug, wurde mit Bouillon verdünnt in dem Verhältnis 1 : 500, 1 : 1000, 1 : 3000, 1 : 5000 und je 1 ccm 1 Öse virulenter Kultur zugefügt. 4 normale und 4 erkältete Meerschweinchen wurden dann mit den gleichen entsprechenden Dosen intraperitoneal geimpft, wie aus den nebenstehenden Tabellen ersichtlich ist. Als Kontrolle dienten jedesmal 2 normale Meerschweinchen, von denen dem einen Normalserum 1 : 100 mit 1 Öse Kultur, dem anderen 1 Öse Kultur ohne Immunserumzusatz injiziert wurde.

Die Erkältung geschah in der Weise, daß die Meerschweinchen kurz in kaltes Wasser getaucht und 1 Std. lang der Zugluft ausgesetzt wurden. Zufälligerweise war in Versuch I und II jedesmal ein Meerschweinchen, das die Erkältung schlecht vertrug, fast leblos am Boden lag und kaum noch auf Reize reagierte. Die Rektaltemperatur betrug 25° resp. 26°, während die anderen Tiere R.-T. von 29°—30° aufwiesen. In Tabelle III wurden den moribunden Tieren noch stärkere Immunserumkonzentrationen (1 : 20 und 1 : 100) injiziert als in Versuch I und II.

Nach der intraperitonealen Injektion wurde in Abständen von 20, 60, 120 und 240 Min. mittels feiner Kapillaren Exsudat der Bauchhöhle entnommen und im hängenden Tropfen mikroskopisch untersucht. Das Ergebnis derselben ist in den Tabellen verzeichnet; aus ihnen geht hervor, daß sowohl bei Typhus als auch bei Cholera die Bakteriolyse völlig ausbleibt, wenn die Tiere moribund waren, selbst bei Zusatz von spezifischem Immunserum in stärksten Konzentrationen. Die Tiere,

Tabelle I.

Pfeifferscher Versuch mit Typhusbazillen.

Normale Tiere.

Tier Nr	Typhus-Imm.-Ser. + 1 Öse Typh.-Kult.	Untersuchungsergebnis nach 20 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
1	1 : 500	Granula	Granula	Granula	Granula
2	1 : 1000	Granula + unbeweglich. Bazillen	Granula	Granula	Granula
3	1 : 3000	unbewegl. Bazillen	Granula + unbeweglich. Bazillen	Granula	Granula
4	1 : 5000	beweglich. Bakterien	unbewegl. Bakterien	Granula	Granula
5	Norm.-Ser. 1 : 100	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien
6	kein Serum 1 Öse Kult.	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien

Tier 5 und 6 am folgenden Tage tot.

Erkältete Tiere.

Tier Nr.	Typhus-Imm.-Ser. + 1 Öse Typh.-Kult.	Untersuchungsergebnis nach 20 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
7	1 : 500 (moribund)	beweglich. Bazillen	beweglich. Bazillen	beweglich. Bazillen	beweglich. Bazillen
8	1 : 1000	beweglich. Bazillen	wenig beweglich. Bazillen	Granula + unbeweglich. + bewegl. Bazillen	Granula + unbeweglich. Bazillen
9	1 : 3000	beweglich. Bazillen	wenig beweglich. Bakterien	wenig beweglich. Bakterien	wenig beweglich. Bakterien
10	1 : 5000	beweglich. Bazillen	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien

Tier 7, 9 und 10 am folgenden Tage tot.

Tabelle II.

Pfeifferscher Versuch mit Choleravibrionen.

Normale Tiere.

Tier Nr.	Cholera-Imm.-Ser. + 1 Öse Chol.-Kult.	Untersuchungsergebnis nach 20 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
1	1 : 500	unbewegl. Vibrionen	Granula	Granula	Granula
2	1 : 1000	unbewegl. Vibrionen	Granula	Granula	Granula
3	1 : 3000	unbewegl. Vibrionen	Granula + unbeweglich. Vibrionen	Granula	Granula
4	1 : 5000	unbewegl. + bewegl. Vibrionen	Granula + unbeweglich. Vibrionen	Granula + unbeweglich. Vibrionen	Granula
5	Norm.-Ser. 1 : 100	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen
6	kein Serum 1 Öse Chol.-Kult.	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen

Tier 5 und 6 am folgenden Tage tot.

Erkältete Tiere.

Tier Nr.	Cholera-Imm.-Ser. + 1 Öse Chol.-Kult.	Untersuchungsergebnis nach 20 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
7	1 : 500 (moribund)	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen
8	1 : 1000	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. + unbeweglich. Vibrionen	Granula + unbeweglich. + einzelne beweglich. Vibrionen
9	1 : 3000	beweglich. Vibrionen	unbewegl. + bewegl. Vibrionen	beweglich. + einzelne unbewegl. Vibrionen	beweglich. + unbeweglich. Vibrionen
10	1 : 5000	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen	beweglich. Vibrionen

Tier 7, 9 und 10 am folgenden Tage tot.

Tabelle III.

Pfeifferscher Versuch mit Typhusbazillen.

Normale Tiere.

Tier Nr.	Typhus-Imm.-Ser. + 1 Öse Typh.-Kult.	Untersuchungsergebnis nach 20 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
1	1 : 500	Granula	Granula	Granula	Granula
2	1 : 1000	Granula + unbeweglich. Bakterien	Granula + unbeweglich. Bakterien	Granula	Granula
3	1 : 3000	unbewegl. Bakterien	unbewegl. + bewegl. Bakterien	Granula	Granula
4	1 : 5000	beweglich. Bakterien	beweglich. + unbeweglich. Bakterien	Granula + unbeweglich. Bakterien	Granula
5	Norm.-Ser. 1 : 100	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien
6	keinSerum 1 Öse Typh.-Kult.	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien

Tier 5 und 6 am folgenden Tage tot.

Erkältete Tiere.

Tier Nr.	Typhus-Imm.-Ser. + 1 Öse Typh.-Kult	Untersuchungsergebnis nach 20 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
7	1 : 10 (moribund)	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien
8	1 : 100 (moribund)	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien
9	1 : 500 (moribund)	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. + unbeweglich. Bakterien	unbewegl. + einzelne beweglich. Bakterien
10	1 : 500	beweglich. Bakterien	beweglich. + unbeweglich. Bakterien	Granula + unbeweglich. + bewegl. Bakterien	Granula
11	1 : 1000	beweglich. Bakterien	wenig beweglich. Bakterien	einzelne Granula + unbeweglich. + bewegl. Bakterien	Granula + unbeweglich. Bakterien
12	1 : 3000	beweglich. Bakierien	beweglich. Bakterien	wenig beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien
13	1 : 5000	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien	beweglich. Bakterien

Tier 7, 8, 9, 12 und 13 am folgenden Tage tot.

deren R.-T. auf 29°—30° gesunken waren, erholten sich bald von den Erkältungseinflüssen; bei ihnen zeigte sich, daß bei starker Immunserumkonzentration (1 : 500 und 1 : 1000; Tabelle III) die Reaktion — die Schrumpfung und der Zerfall der Bakterien zu Granula — sehr verzögert eintritt gegenüber der der normalen Meerschweinchen. Während bei diesen sich schon nach 20 Min. Granula finden, treten solche bei ihnen erst nach ca. 120 Min. auf.

Während ferner die normalen Tiere auch noch durch Immunserumverdünnungen von 1 : 3000 ja 1 : 5000 geschützt werden, ist dies bei den erkälteten nicht der Fall; hier tritt die Reaktion nicht nur verspätet ein, sondern bleibt auch völlig aus; man findet noch nach 3 Std. reichliche bewegliche Bazillen, und nach 24 Std. war der Tod der Tiere eingetreten.

Tier Nr. 5 und 6, 7, 9, 10 ergeben die Richtigkeit der Beobachtung; Tier 8 dagegen, bei dem die Reaktion noch, wenn auch erst nach 2 Std., zu beobachten war, blieb am Leben.

Tabelle II und III zeigen im wesentlichen dasselbe; nur aus Tabelle III ist noch zu ersehen, daß ein moribundes Tier, dessen R.-T. 25° betrug, und ein erkältetes Tier, daß sich bald erholte und eine R.-T. von 30° aufwies, genau die gleiche Immunserumdosis (1 : 500) mit 1 Öse Kultur intraperitonäal injiziert erhielten. Während bei letzterem eine geringe Verzögerung der Reaktion eintrat, blieb bei dem moribunden Tier diese ganz aus; ja selbst, wenn den moribunden Tieren Immunserum in Verdünnung von 1 : 20 und 1 : 100 injiziert wurde, war kaum eine Andeutung eines Bakterienzerfalles wahrzunehmen.

2. Baktericidine. Ein Teil der Krankheitserreger, welche sich im Verlauf der Infektionskrankheiten im Organismus entwickeln, unterliegt, wie oben erwähnt, einem extrazellulären Zerstörungs- und Auflösungsvorgang, der auch stattfindet, ohne daß Immunserum dabei im Spiele ist. Der Nachweis dieser Substanz im Blutserum ist beschränkt hauptsächlich auf Typhusbazillen, Choleravibrionen und Milzbrand; doch ist es in neuester Zeit Weil gelungen, aus Leukocyten resp. aus der Ver-

einigung von Leukocyten und Serum Baktericidine zu erhalten auch für Rotlauf, Streptokokken etc., diese bezeichnet Weil als Leukobaktericidine. Die meisten Autoren, die nun die baktericide Fähigkeit des Blutserums normaler und erkälteter Tiere untersuchten, vermögen keine oder nur unbedeutende Unterschiede in der Wirkung zu konstatieren. Auch ich habe im Serum keine nennenswerten Schwankungen nachweisen können, dagegen fand ich bei der Versuchsanordnung von Weil beträchtliche Unterschiede. Es dürften demnach die Mißerfolge lediglich in der Versuchsanordnung zu suchen sein.

Im folgenden werde ich nur die Versuche über die Serumbaktericidie anführen; die Resultate der Leukocytenbaktericidie kann ich erst im nächsten Kapitel über Leukocyten in Gemeinschaft mit diesen besprechen.

Technik der Untersuchung der Serumbaktericidine.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen und Meerschweinchen; dieselben werden aus der Ohrvene resp. der Vena jugularis geblutet, dann einige Minuten in kaltem Wasser gebadet, $^1/_2$—2 Std. der Zugluft zwischen 2 Fensterflügeln ausgesetzt und danach wieder geblutet. Zu je 1 ccm dieser beiden Serumproben wurde eine bestimmte Menge Bakterien, und zwar Typhusbazillen, Choleravibrionen und Milzbrandbazillen eingesät. Die Einsaat geschieht derart, daß von einer 18 stündigen Bouillonkultur mit einer 1 ccm-Pipette ein Tropfen in 5—10 ccm sterile Bouillon gebracht wurde, nach Durchschütteln wurde sofort von dieser Verdünnung 1 Tropfen jedem Versuchsröhrchen zugesetzt. Die Einsaat betrug dann 4—18000 Keime. Darauf wurden die Röhrchen in den Brutschrank bei 37° gebracht und in Zeitintervallen von 2 und 5 Std. zu Agarplatten gegossen. Nach 24 stündiger Bebrütung bei 37° wurden die auf den Platten gewachsenen Kolonien mittels des Wolff-Hügelschen Apparates gezählt. Da meine ersten Versuche resultatlos verliefen, und auch andere Untersucher wie Lode und Trommsdorf keine Unterschiede der Serumbaktericidie normaler und erkälteter Tiere nachweisen konnten, ging ich gleich so vor, daß ich die Tiere so stark wie möglich (die R.-T. wurde herabgesetzt auf 26—28°)

abkühlte und zu den verschiedensten Zeiten Blut entnahm.

Aber meine Ergebnisse fielen selbst dann in derselben Weise aus wie die aller anderen Untersucher; ich führe nur aus der großen Zahl von Versuchen hier 3 an, die zeigen, daß in der baktericiden Wirkung des normalen und erkälteten Serums kein Unterschied besteht.

Einsaat	Zeit der Aussaat	Kolonienzahl der 24 stdg. Agarplatte, nach Einwirkung von Blutserum im normalen Tier	im erkältet. Tier
Typhusbazillen	Sofort	12 000	13 000
	Nach 2 Std.	600	900
	„ 5 „	5	8
Cholera-vebrionen	Sofort	6 000	6 400
	Nach 2 Std.	280	400
	„ 5 „	8	12
Milzbrand-bazillen	Sofort	3 000	2 500
	Nach 2 Std.	29	120
	„ 5 „	0	20

3. Komplement. Ob die bakteriolytische Wirkung der Bauchhöhle und die baktericide des kreisenden Blutes auf das Vorhandensein besonderer Schutzstoffe schließen lassen, oder ob sie identisch sind mit der aktiven thermolabilen Substanz des Serums — dem Komplement — und nur Eigenschaften derselben darstellen, über diese Frage habe ich mich bereits ausgelassen.

Diese Eigenschaften des aktiven Komplements faßt Trommsdorf — er bezeichnet diese Schutzstoffe nach Buchners Theorie als Alexine — als etwas Einheitliches auf, er hält die Alexine der Bauchhöhle und des kreisenden Blutes für identisch und an das Komplement gebunden. In seinen Studien über die Ursachen der durch verschiedene Schädlichkeiten bedingten Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen untersucht er diese Alexine. Er prüft einmal die Alexine der Bauchhöhle durch die Phagocytose und extrazelluläre Lösung von präparierten Hühnererythrocyten, die Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert wurden, und zweitens die Alexine des kreisenden Blutes durch baktericide Plattenversuche.

Das Ergebnis seiner Untersuchung lautet: „Die Einwanderung der Leukocyten in die Bauchhöhle, die Freßtätigkeit der Leukocyten und die extrazelluläre Lyse in die Bauchhöhle injizierter präparierter Hühnererythrocyten sind bei Meerschweinchen — die durch Abkühlung stark geschwächt sind — außerordentlich stark verringert bzw. aufgehoben. Bei resistenzschwachen Meerschweinchen haben wir aber im Blutserum keine Abnahme der Alexine nachgewiesen. Die Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch dürfte wohl darin zu suchen sein, daß die Alexine des Blutserums wesentlich im Blutkreislauf weiter zirkulieren, ohne in die Peritoneallymphe in größerer Menge überzugehen."

Auf diese Auffassung Trommsdorfs kann ich erst später eingehen; hier will ich vorläufig nur das Ergebnis seiner Untersuchung prüfen. Trommsdorf berücksichtigt in seinen Studien über den Alexingehalt keineswegs alle Punkte, die für die Schutzstoffe des Blutes in Frage kommen. Er beschränkt sich darauf, den Alexingehalt der Bauchhöhle des Meerschweinchens und den des kreisenden Blutes zu bestimmen. Ich habe die Untersuchung des Alexingehaltes der Bauchhöhle auch auf die Lysis injizierter Bakterien ausgedehnt, dadurch sowohl dem Infektionsvorgang Rechnung getragen, als auch eine exakte, durch zahlenmäßige Angaben gestützte Bestimmung ausgeführt.

Die Untersuchung der im Blut kreisenden Alexine kann einmal durch baktericide Plattenversuche ausgeführt werden, dann aber auch durch die Komplementbindungsmethode, indem bei Anordnung des hämolytischen Systems das Komplement in fallenden Mengen zugesetzt und bestimmt wird, bis zu welcher Verdünnung das zugefügte Komplement imstande ist, die Erythrocyten zu lösen. Meine Untersuchungen stimmen in ihrem Ergebnis teilweise überein mit denen Trommsdorfs.

Wie die oben angeführten, ausführlich besprochenen Versuche über Bakteriolysine und Baktericidine zeigen, tritt eine Verzögerung, ja Aufhebung der Lysis der in die Bauchhöhle injizierten Bakterien ein bei erkälteten Meerschweinchen. Eine Abnahme des Alexingehaltes im kreisenden Blut vermag Trommsdorf nicht nachzuweisen; daß auch ich mittels der üblichen Platten-

versuche keine Abnahme konstatieren konnte, habe ich angeführt; doch habe ich gleichzeitig hervorgehoben, daß dieses negative Resultat begründet ist in der Versuchsanordnung, und daß es mir nach dem Verfahren von Weil gelungen ist, deutliche Unterschiede in dem baktericiden Verhalten des Serums normaler und erkälteter Tiere zu erhalten.

Außer der Prüfung des Alexingehaltes des Blutes durch den baktericiden Plattenversuch, kann derselbe bestimmt werden durch die Komplementbindung.

Das Komplement wurde in folgenden Verdünnungen 1:5, 1:10, 1:20, 1:30 etc. 1:100, 1:200 etc. 1:600 hergestellt bei der Untersuchung des Meerschweinchenkomplementes, bei der des Kaninchens in den Verdünnungen 1:1, 1:2, 1:3 etc. 1:10, 1:20, 1:30 etc. 1:100 und davon in je 1 Röhrchen 1 ccm gefüllt. Danach wurde jedem 1 ccm 5 proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung und 1 ccm der doppelten Titerdosis des Hämolysins zugesetzt, das Ganze dann mit 0,85 proz. Kochsalzlösung auf 5 ccm aufgefüllt.

Zur Bestimmung des Komplementes bei Erkältung wurde jedes Tier vor und nach dem Versuch geblutet. Die Meerschweinchen vor dem Versuch aus der Vena jugularis, nach dem Versuch aus der Carotis, die Kaninchen beide Male aus der Ohrvene.

Daß durch die Blutentnahme an sich keine Schwankung des Komplementgehaltes eintrat, wenn nicht mehr als 1 ccm Blut dem Meerschweinchen und 2 ccm dem Kaninchen entnommen wurde, davon habe ich mich in mehreren Kontrollversuchen vorher überzeugt.

a) Untersuchung des Kaninchenkomplementes.

1. K_1 Kaninchen (1800 g, R.-T. 39°), wird geschoren, gebadet in Wasser von 10° 5 Min. lang, 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 27,8°.
2. K_2 Kaninchen (2500 g, R.-T. 39,2°), wird gebadet in Wasser von 12° 5 Min., der Zugluft 2 Std. ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 31°.
3. K_3 Kaninchen (4000 g, R.-T. 38,9°), wird gebadet in Wasser von 12° 6 Min., 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 33°.

4. K_4 Kaninchen (3200 g, R.-T. 39,3°), wird geschoren, nicht gebadet, auf dem Operationsbrett aufgespannt und der Zugluft 4 Std. ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 29,5°.

5. K_5 Kaninchen (3400 g, R.-T. 38,5°), wird gebadet in Wasser von 12°, 3 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 29,8°

Tier Nr.	Bestimmung	Normales aktives Serum	Erkältetes aktives Serum
K_1	Komplette Lösung	1:4	1:2
	„ Hemmung	1:60	1:30
K_2	„ Lösung	1:3	1:2
	„ Hemmung	1:50	1:40
K_3	„ Lösung	1:4	1:3
	„ Hemmung	1:60	1:50
K_4	„ Lösung	1:3	1:2
	„ Hemmung	1:50	1:40
K_5	„ Lösung	1:2	1:2
	„ Hemmung	1:40	1:40

b) Untersuchung des Meerschweinchenkomplementes.

1. M_1 Meerschweinchen (400 g, R.-T. 38,5°), wird geschoren, 2 Min. gebadet bei 10°, $^3/_4$ Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 26,5°.

2. M_2 Meerschweinchen (420 g, R.-T. 39,1°), wird 2 Min. gebadet in Wasser von 12° und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 26,5°.

3. M_3 Meerschweinchen (390 g, R.-T. 38,9°), 1 Min. gebadet bei 15°, $^1/_2$ Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 32°.

4. M_4 Meerschweinchen (450 g, R.-T. 39,2°), 2 Min. gebadet bei 10°, 1 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 27°.

5. M_5 Meerschweinchen (350 g, R.-T. 39,1°), 2 Min. in Wasser von 15° gebadet und $^3/_4$ Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 32°.

6. M_6 Meerschweinchen (240 g, R.-T. 39,6°), 2 Min. bei 15° gebadet, $^3/_4$ Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 29,8°.

Tier Nr.	Bestimmung	Normales aktives Serum	Erkältetes aktives Serum
M_1	Komplette Lösung	1:80	1:20
	„ Hemmung	1:400	1:80
M_2	„ Lösung	1:100	1:60
	„ Hemmung	1:500	1:300
M_3	„ Lösung	1:80	1:60
	„ Hemmung	1:400	1:300
M_4	„ Lösung	1:60	1:40
	„ Hemmung	1:400	1:300
M_5	„ Lösung	1:80	1:80
	„ Hemmung	1:400	1:400
M_6	„ Lösung	1:80	1:30
	„ Hemmung	1:400	1:100

c) Wie verhält sich das Komplement an den der Erkältung folgenden Tagen?

Zu diesen Versuchen sind Meerschweinchen nicht geeignet, da durch die Blutentnahme diese Tiere teilweise so geschädigt werden, daß der Komplementgehalt dadurch an sich beeinträchtigt wird, und weil die meisten dieser Tiere den Erkältungswirkungen erliegen. Die Kaninchen geben aber wegen des an und für sich geringen Ausschlages in den Versuchen keine sehr deutlichen Resultate.

Ich habe versucht, das Verhalten des Komplementes bei den Kaninchen des vorigen Versuches, bei denen größere Unterschiede vorhanden waren, festzustellen an den der Erkältung folgenden Tagen.

Das Ergebnis zeigt die folgende Zusammenstellung.

	Zeit der Blutentnahme	Komplette Lösung	Komplette Hemmung
K_1	1. Vor der Erkältung	1:4	1:60
	2. Nach „ „	1:2	1:30
	3. „ „ 1 Tage	1:3	1:40
	4. „ „ 2 Tagen	1:4	1:50
	5. „ „ 3 „	1:4	1:60
	6. „ „ 4 „	1:3	1:50
K_4	1. Vor der Erkältung	1:3	1:50
	2. Nach „ „	1:2	1:40
	3. „ 1 Tage	1:3	1:50
	4. „ 2 Tagen	1:3	1:50
	5. „ 3 „	1:3	1:60

Aus den Versuchen über den Komplementgehalt geht hervor, daß eine deutliche Abnahme des Komplementes eintritt, und zwar durchschnittlich um die Hälfte; die Stärke der Erkältungseinflüsse scheint keine wesentliche oder keine gesetzmäßige Rolle zu spielen. In den der Erkältung folgenden Tagen tritt eine Regeneration der Komplemente auf das ursprüngliche Maß ein.

B. Das Verhalten des bakteriolytischen Immunkörpers und der Agglutinine bei Erkältung.

Der bakteriolytische Immunkörper — die thermostabile Komponente in dem komplexen Bau der Bakteriolysine — ist einer umfassenderen Untersuchung zugänglich, denn diese kann sich erstrecken auf alle Krankheitserreger, mit denen eine Immunisierung gelungen ist.

Ich wählte mir zu meinen Versuchen außer Typhusbazillen Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken und Meningokokken. Die Immunisierung der Kaninchen nahm ich nach den bekannten Regeln vor; in Abständen von 6—10 Tagen wurden den Kaninchen steigende Dosen von Bakterienaufschwemmungen in die Ohrvene injiziert; nach der IV. Injektion wurden die Tiere für die Erkältungsversuche verwandt.

Die Typhusimmunisierung begann ich mit $^1/_2$ Öse lebender Bakterien und stieg bis zu 3—4 Ösen. Die Immunisierung mit Meningokokken erfolgte durch intravenöse Injektion von 6—20 Ösen einer 18 stündigen Kultur, die mit Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken durch Injektion von $^1/_4$ Öse abgetöteter bis 1—2 Ösen lebender Bakterien. Bei der Immunisierung mit diesen 3 letzten Bakterienarten starben mir die meisten Tiere, von den gegen Pneumokokken immunisierten Tieren blieb kein Tier bis zur IV. Injektion am Leben; nach der II. Injektion aber war eine Bildung von Antikörpern durch die Komplementbindung kaum nachzuweisen.

Für die Komplementbindung — deren Wesen darin besteht, daß, wenn eiweißartige Antigene in Gegenwart von aktivem (komplementhaltigem) Normalserum mit ihren homologen spezifischen Antikörpern in Berührung treten, eine Bindung des Komplementes stattfindet, die

sich darin äußert, daß das Gemisch, trotz seines Komplementgehaltes, nun nicht mehr befähigt ist, sein hämolytisches System (sensibilisierte rote Blutkörperchen, die mit hämolytischem Ambozeptor beladen sind) zur Auflösung zu bringen — benutzte ich als Antigen Bakterienextrakte.

Teils stellte ich dieselben nach Angaben von Leuchs dar, indem ich den nach 24 stündiger Bebrütung bei 37° gewachsenen Bakterienrasen mit je 5 ccm sterilen destillierten Wassers abgeschwemmt, die Aufschwemmung 24 Std. im Schüttelapparat der Autolyse überlassen, danach energisch zentrifugiert und 0,5 proz. Phenollösung zu der klaren überstehenden Flüssigkeit zugesetzt habe. Teils stellte ich die Extrakte nach Uhlenhut dar, indem ich eine 24 stündige Agar-Kultur mit 2 proz. Antiforminlösung abschwemmte, $^1/_2$—1 Stunde bei 60° diese Abschwemmung einstellte, bis diese klar war, und den Überschuß an Alkali und Chlor neutralisierte. Da stärkere Konzentrationen von Extrakten an sich schon die Hämolyse zu hemmen vermögen, so mußte in einem Vorversuch die Gebrauchsdosis für die Komplementbindung bestimmt werden, indem je 1 ccm von Verdünnungen des betreffenden Bakterienextraktes (1,0—0,01) mit dem hämolytischen System (d. i. 1 ccm 5 proz. Hammelblut + 1 ccm der doppelten Titerdosis des Hämolysins + 0,1 Komplement) versetzt und mit 0,85 proz. Na Cl-Lösung auf 5 ccm aufgefüllt wurden.

Von der Extraktmenge, die gerade nicht mehr imstande war, allein noch den hämolytischen Prozeß zu verhindern, wurde die Hälfte zu der Gebrauchsdosis für die Komplementbindung genommen. Zu einem weiteren Vorversuche mußte die Wertbestimmung des Hämolysins (Ambozeptorserums) vorgenommen werden, eines von Kaninchen gewonnenen Immunserums gegen Hammelblut, das vorher durch Erhitzen auf 56° während einer halben Stunde seines Komplementgehaltes beraubt, d. h. inaktiviert, war.

Zu dem Zweck wurden je 1 ccm einer 5 proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung, eines 10 proz. Meerschweinchenkomplementes und des inaktiven Ambozeptorserums in fallenden Mengen von 1 : 500 bis 1 : 8000 gemischt, mit psysiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt

auf 5 ccm und 2 Std. in den Brutschrank bei 37° gestellt. Diejenige kleinste Dosis des Hämolysins, die nach Ablauf dieser Zeit gerade noch eine völlige Lösung der roten Blutkörperchen herbeizuführen vermag, wird als der Titer des Hämolysins bezeichnet. Zu den eigentlichen Komplementbindungsversuchen wird die doppelte Titerdosis benutzt; dabei möchte ich erwähnen, daß ich mit 2 Ausnahmen ein Hämolysin benutzte, dessen Titer 1 : 10000 betrug.

Der eigentliche Komplementbindungsversuch, der zur Bestimmung des Verhaltens des bakteriolytischen Immunambozeptors diente, gestaltete sich dann derart, daß zu der halben Titerdosis des Extraktes fallende Mengen des inaktiven spezifischen Immunserums (in Verdünnung von 1 : 100, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 10000) und 0,1 Komplement zugesetzt wurde. (Diese Verdünnungen wurden mit 0.85 proz. Na Cl-Lösung so hergestellt, daß in je 1 ccm die entsprechende Menge sich befand.)

Nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° — in welcher Zeit die Bindung des Komplementes durch den spezifischen Immunambozeptor an das homologe Antigen stattfindet — wird jedem Röhrchen das hämolytische System, d. h. je 1 ccm Hammelblutkörperchen (5 proz.) und je 1 ccm der doppelten Titerdosis des Hämolysins zugesetzt und 2 Std. wieder bei 37° eingestellt.

War nun der Immunambozeptor imstande gewesen, das Komplement zu verankern, so kann letzteres das Hämolysin nicht mehr aktivieren zur Lösung der Erythrocyten; die Hammelblutkörperchen werden dann nicht gelöst, d. h. es ist eine „Hemmung“ vorhanden; war aber der Immunkörper dazu nicht imstande, so aktiviert alsdann das freigebliebene Komplement das inaktive Hämolysin, und nun werden die Hammelblutkörperchen gelöst; es ist eine „Lösung“ eingetreten, die durch das lackfarbene Aussehen charakterisiert ist.

Zwischen dieser kompletten Hemmung und kompletten Lösung gibt es natürlich viele Übergänge; bei der Beurteilung des Verhaltens des bakteriolytischen Immunkörpers kommt es aber hier nur auf die Grenzwerte an;

ich brauche daher die Versuche nicht in ihrem ganzen Umfange anzuführen, sondern beschränke mich auf die Angaben „komplette Hemmung“ und „komplette Lösung“.

Zur genaueren Bestimmung des Ambozeptors wurden dann die Grenzwerte jedesmal noch weiter austitriert, z. B., war bei 1 : 1000 komplette Hemmung, bei 1 : 2000 mäßige Lösung, so wurden Verdünnungen desselben von 1 : 1000, 1200, 1400 etc. bis 2000 hergestellt und dadurch das Verhalten des bakteriolytischen Immunkörpers so genau wie nur möglich bestimmt.

Außer diesen bakteriolytischen Komplementbindungsversuchen prüfte ich fernerhin das Verhalten des hämolytischen Ambozeptors, nicht, weil ich diesem eine Bedeutung als Schutzstoff oder als Maßstab für dieselben beimaß, sondern lediglich, um die Arbeit Lissauers nachzuprüfen, der die hämolytischen Eigenschaften des Blutserums abgekühlter und erwärmter Tiere untersuchte.

Die Technik zur Prüfung des hämolytischen Ambozeptors ist eine bedeutend einfachere und entspricht genau derselben Versuchsanordnung, wie sie oben erläutert ist für die Bestimmung des hämolytischen Titers. Auch hier beschränke ich mich auf die Angaben des Resultates für die komplette Hemmung und komplette Lösung.

Gleichzeitig mit dem bakteriolytischem Immunkörper werde ich das Verhalten der Agglutinine besprechen, da auch diese Schutzstoffe nur an immunisierten Tieren zu bestimmen sind.

Von dem Serum immunisierter Tiere wurden fallende Verdünnungen hergestellt von 1 : 500 bis 1 : 15000, zunächst in großen Abständen; die Grenzwerte wurden danach in derselben Weise wie der bakteriolytische Immunkörper genauer bestimmt. In je 1 Röhrchen kam 1 ccm der betreffenden Verdünnung, in diesen wurde 1 Öse der homologen 18stündigen Kultur verrieben.

Die Beobachtung der Agglutination geschah einmal nach Ablauf einer halben Stunde, während der die Röhrchen bei Zimmertemperatur gestanden hatten, dann nach 2 Std. nach Bebrütung bei 37°. Eine Ausnahme war für die Meningokokken-Agglutination zu machen; hier mußten 2 Reihen der gleichen Verdünnungen angelegt werden; die eine Reihe wurde bei 37°, die andere

bei 54° eingestellt, und zwar für 24 Std., da die Agglutination nur langsam und eventuell nur bei 54° eintritt.

Ich gehe nun zu den Versuchen selbst über. Da es galt, die Unterschiede zwischen den bakteriolytischen Immunkörpern resp. den Agglutininen der normalen und der erkälteten Tiere zu bestimmen, so wurde den in der oben beschriebenen Weise hochimmunisierten Kaninchen 6—10 Tage nach der IV. resp. III. Injektion unmittelbar vor dem Versuch eine Blutprobe entnommen. Um eine Beeinflussung des Immunambozeptors durch den Blutverlust zu vermeiden, wurde höchstens 1 ccm Blut aus der Ohrvene entnommen. Daß dadurch keine Schwankung hervorgerufen wurde, davon habe ich mich vorher in mehreren Kontrollversuchen überzeugen können.

Abgesehen von den Unterschieden zwischen normalem und erkältetem Serum, war bei der Untersuchung ferner darauf zu achten, welches Verhalten die Immunambozeptoren und Agglutinine an den der Erkältung folgenden Tagen zeigen, ferner ob die Bildung resp. Rückbildung der Immunkörper eine Hemmung oder Beschleunigung unter den Erkältungseinflüssen erfährt.

Daraus ergibt sich folgende Einteilung:

1. Wie verhalten sich die komplementbindenden Immunstoffe und die Agglutinine bei aktiv immunisierten Tieren unter Erkältungseinflüssen?
2. Wie verhalten sich die Stoffe an den der Erkältung folgenden Tagen?
3. Wird die Bildung resp. Rückbildung der Immunkörper durch Erkältung gehemmt oder beschleunigt?

Zu der Beantwortung dieser Fragen kann ich nur einige Versuche auswählen, die ein ausgeprägt typisches Verhalten zeigen. Ich muß indes erwähnen, daß ich durchaus nicht immer eindeutige Resultate erzielen konnte, was, wie ich schon ausdrücklich betonte, mit individuellen Momenten zusammenzuhängen scheint, die sich bei Erkältungsversuchen nicht ausschalten lassen. Ferner ist zu berücksichtigen, was auch für alle anderen Versuche gilt, daß das Eintreten einer Reaktion des Organismus auf die Erkältungseinflüsse — im Sinne einer Beeinträchtigung der Schutzstoffe — bald schneller, bald langsamer erfolgt, und daß es somit teilweise von dem Zu-

fall abhängt, diesen richtigen Moment zu treffen. Jedenfalls darf aber aus dem negativen Ausfall der Untersuchung nicht auf ein Ausbleiben einer Reaktion geschlossen werden, selbst wenn man, wie ich, z. B. 25 Proz. negative Resultate erhalten hat.

1. Wie verhalten sich die komplementbindenden Immunstoffe und die Agglutinine bei aktiv immunisierten Tieren unter Erkältungseinflüssen?

Zur Feststellung dieser Frage wurden immunisierte Kaninchen, die 10 Tage vorher die letzte Bakterieninjektion erhalten hatten, verwendet und ihnen kurz vor dem Versuch 1 ccm Blut entnommen. Nachdem sie abgekühlt waren durch Baden, teils durch Scheren, und 1—2 Stunden der Zugluft ausgesetzt waren, wurden sie geblutet, nach 4—6 Std. abermals. Dann wurde nach Inaktivierung dieser Sera durch Erhitzen auf 56° nach der soeben besprochenen Methode der Gehalt an komplementbindenden Immunstoffen des bakteriolytischen Immunkörpers geprüft.

Da der Gang und die Technik genau angegeben sind, so brauche ich nur eine Zusammenstellung der Versuchstiere nach der Art der Immunisierung mit Angaben über die Erkältungseinflüsse zu geben und das Resultat der Versuche in einer Tabelle zusammenfassen.

I. Mit Typhusbazillen aktiv immunisierte Kaninchen.

1. K_1 Kaninchen (2800 g, R.-T. 38,5°), wird geschoren, 5 Min. in Wasser von 10° gebadet und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 28,5°.
2. K_2 Kaninchen (2100 g, R.-T. 39,1°), wird gebadet, 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 31°.
3. K_3 (Kaninchen 3900 g, R.-T. 38,9°), wird geschoren, auf dem Operationsbrett aufgespannt, 3 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 32°.
4. K_4 Kaninchen (3600 g, R.-T. 38,3°), wird gebadet 3 Min. in Wasser von 15°, 1 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 31,5°.
5. K_5 Kaninchen (2900 g, R.-T. 39,1°), wird gebadet 1 Min. in Wasser von 12°, 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 30°.

Tier Nr.	Art der Immunisierung	Bestimmung	Übersicht über das Verhalten des bakteriolyt. Immunkörpers			der Agglutinine		
			Normal-Serum	Serum des erkälteten Tieres, entnommen 2 Std. nach der Abkühlung	Serum des erkälteten Tieres, entnommen 6 Std. nach der Abkühlung	Normal-Serum	Serum des erkälteten Tieres, entnommen 2 Std. nach der Abkühlung	Serum des erkälteten Tieres, entnommen 6 Std. nach der Abkühlung
K_1	Typhus	komplette Hemmung	2 000	800	1 000	4 000	4 000	4 000
		komplette Lösung	8 000	2 000	4 000	—	—	—
K_2	„	komplette Hemmung	2 400	1 500	1 500	4 000	6 000	6 000
		komplette Lösung	8 000	3 000	3 000	—	—	—
K_3	„	komplette Hemmung	1 600	800	900	2 000	2 000	4 000
		komplette Lösung	4 000	3 000	3 000	—	—	—
K_4	„	komplette Hemmung	800	200	200	1 500	1 200	1 200
		komplette Lösung	3 000	800	800	—	—	—
K_5	„	komplette Hemmung	4 000	2 000	800	8 000	10 000	10 000
		komplette Lösung	10 000	8 000	3 000	—	—	—
K_6	Streptokokken	komplette Hemmung	80	40	20	—	—	—
		komplette Lösung	400	100	80	—	—	—
K_7	Meningokokken	komplette Hemmung	200	200	80	400	400	400
		komplette Lösung	800	800	240	—	—	—
K_8	Staphylokokken	komplette Hemmung	100	40	40	—	—	—
		komplette Lösung	300	160	160	—	—	—
K_9	Hammelblut	komplette Hemmung	4 000	1 400	1 200	—	—	—
		komplette Lösung	1 000	200	100	—	—	—
K_{10}	„	komplette Hemmung	10 000	3 000	4 000	—	—	—
		komplette Lösung	2 600	500	1 200	—	—	—

II. Mit Streptokokken aktiv immunisierte Kaninchen.

6. K_6 Kaninchen (4100 g, R.-T. 39,2°), wird gebadet in Wasser von 10° 5 Min. und 3 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 28,5°.

III. Mit Meningokokken aktiv immunisierte Kaninchen.

7. K_7 Kaninchen (3200 g, R.-T. 38,9°), wird gebadet in Wasser von 12° 5 Min. und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 28,9°.

IV. Mit Staphylokokken aktiv immunisierte Kaninchen.

8. K_8 Kaninchen (2900 g, R.-T. 39,3), wird gebadet in Wasser von 12° 5 Min. und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 27,6°.

V. Mit Hammelblutkörperchen aktiv immunisierte Kaninchen.

9. K_9 Kaninchen (1900 g, R.-T. 38,7°), wird gebadet in Wasser von 12° 5 Min. und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 31,2°.

10. K_{10} Kaninchen (2600 g, R.-T. 39,4°), wird in Wasser von 15° 3 Min. gebadet und 3 Std. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt auf 28,8°.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, findet unter dem Einfluß der Erkältung eine sehr beträchtliche Beeinflussung des Immunkörpers statt, eine Abnahme dieser Stoffe um 20—60 Proz. sowohl der Typhus-Immunkörper wie der der Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken und des hämolytischen Ambozeptors. Die Agglutinine erleiden dagegen keine Beeinträchtigung, selbst wenn der Immunkörper um 50 Proz. sinkt, ja bei K_2 und K_5 scheint er sogar noch gestiegen zu sein, während der Immunkörper eine Abnahme um 20 und 50 Proz. erlitten hat.

Auch in anderen Versuchen habe ich nur selten eine höchst geringe Herabsetzung der Agglutinine gefunden; da ja die Agglutinine als Schutzstoff kaum in Betracht kommen, so dürfte dies Resultat nicht weiter erstaunlich sein, wenn man nicht gerade aus dem Aus-

fall dieser Reaktion bei Erkältung schließen will, daß deshalb den Agglutininen gar keine schützende Wirkung zukommt.

2. Wie verhalten sich diese Schutzstoffe an den der Erkältung folgenden Tagen?

Den Immunkaninchen, bei denen ich die größten Differenzen in dem Versuch erhielt, habe ich in den folgenden Tagen je 1 ccm Blut abgenommen und den bakteriolytischen Immunkörper durch die Komplementbindungsmethode bestimmt.

1. K_1 (Typhus-Immuntier).

Blutentnahme	Komplette Hemmung	Komplette Lösung
Vor dem Versuch	2 000	8 000
Sofort nach der Erkältung	800	2 000
6 Std. später	1 000	4 000
24 „ „	2 000	8 000
48 „ „	1 800	8 000
64 „ „	1 600	8 000

2. K_4 (Typhus-Immuntier).

Blutentnahme	Komplette Hemmung	Komplette Lösung
Vor dem Versuch	800	3 000
Sofort nach dem Versuch	200	800
6 Std. „ „ „	200	800
24 „ „ „ „	800	3 000
48 „ „ „ „	1 000	4 000
64 „ „ „ „	1 000	4 000

3. K_5.

Blutentnahme	Komplette Hemmung	Komplette Lösung
Vor dem Versuch	4 000	10 000
Sofort nach dem Versuch	2 000	8 000
6 Std. „ „ „	800	3 000
24 „ „ „ „	3 000	8 000
48 „ „ „ „	3 000	8 000
64 „ „ „ „	2 800	6 000

4. K_{10} (Hämolysin-Tier).

Blutentnahme	Komplette Hemmung	Komplette Lösung
Vor dem Versuch	2 600	10 000
Sofort nach dem Versuch	500	3 000
6 Std. „ „ „	1 200	4 000
24 „ „ „ „	2 200	6 000
48 „ „ „ „	2 000	6 000
64 „ „ „ „	1 800	6 000

Aus den angeführten Versuchen ist zu ersehen, daß nach 24 Std. bereits die durch Erkältungseinflüsse gesunkenen Immunkörper regeneriert sind, so daß fast der ursprüngliche Wert erreicht ist.

Dabei ist zu bedenken, daß am 11. und 12. Tage nach der letzten Injektion der Titer der Immunsera wieder an sich zu sinken pflegt.

3. Wird die Bildung resp. Rückbildung der Immunkörper durch Erkältung gehemmt oder beschleunigt?

Um diese Frage beantworten zu können, ist es nötig, 2 Kaninchen unter denselben Bedingungen und mit denselben Dosen zu immunisieren, um möglichst gleiche Werte der Immunsera zu erhalten zum Vergleich.

Von diesen beiden Tieren wird das eine Tier erkältet, und zwar einmal während der Bildung der Immunstoffe, also 4—8 Tage nach einer Injektion, das andere Mal während der Rückbildung derselben, also am 11.—14. Tage; dem anderen der Kontrolle dienenden Immuntier müssen zu den gleichen Zeiten die gleichen Mengen Blut entnommen werden. Der Gehalt an Immunstoffen wird durch die Komplementbindung geprüft und die Werte des erkälteten Tieres mit denen des normalen verglichen.

Mir ist es gelungen, unter annähernd gleichen Bedingungen derartige Untersuchungen vorzunehmen, deren Ergebnis ich jetzt anführe.

1. Versuch, 5 Tage nach der IV. Injektion von Typhusbazillen.

2 Kaninchen von je 2800 g werden mit den gleichen Dosen Typhusbazillen aktiv immunisiert. Das eine

Kaninchen wird erkältet durch Baden (5 Min. bei 10°) und Aussetzen der Zugluft (2 Std.). Blutentnahme aus der Ohrvene 1. vor dem Versuch, 2. sofort nach dem Versuch, 3. 6 Std. nachher, 4. 24 Std. nachher. Das andere, normale Typhusimmuntier wird zu denselben Zeiten wie das erkältete Tier geblutet.

Blutentnahme	Komplette Hemmung des Serums des erkälteten Kaninchens	normalen Kaninchens
Vor dem Versuch	500	600
Sofort nach dem Versuch	200	600
6 Std. „ „ „	200	600
24 „ „ „ „	800	700
2 Tage „ „ „	1 200	800
3 „ „ „ „	1 600	1 000
4 „ „ „ „	1 800	1 200
5 „ „ „ „	2 000	1 500

2. Versuch, 11 Tage nach der Injektion.

Anordnung des Versuches geschieht an 2 anderen in gleicher Weise behandelten Typhusimmuntieren wie im vorigen Versuch.

Blutentnahme	Komplette Hemmung des Serums des erkälteten Kaninchens	normalen Kaninchens
Vor dem Versuch	1 000	800
Sofort nach dem Versuch	300	800
6 Std. „ „ „	200	800
1 Tag „ „ „	800	700
2 Tage „ „ „	1 000	500
3 „ „ „ „	800	500

Die Versuche scheinen zu zeigen, daß in der Tat eine Beeinflussung der Immunstoffbildung eintritt; wurde das Tier während der Bildung der Immunstoffe erkältet, wie Versuch 1 zeigt, so tritt momentan eine Abnahme der Stoffe ein; in den folgenden Tagen setzt aber im Vergleich zu dem nicht erkälteten Kontrollimmuntier eine bedeutend stärkere Produktion von Antikörpern ein. Umgekehrt, wird das Tier bei der Rückbildung der Antikörper erkältet, so steigt nach der Erkältung der Titer wieder an auf dieselbe Höhe, die er vorher besaß, um dann auch langsam zu fallen.

In Anbetracht der geringen Anzahl der Versuche dürfte eine sichere Schlußfolgerung daraus nicht zu

ziehen sein, da außerdem noch zu berücksichtigen wäre, daß individuelle Schwankungen bei der Immunstoffbildung bestehen.

Damit glaube ich, alle Schutzstoffe des Blutserums systematisch durchgeprüft zu haben auf ihr Verhalten bei Erkältung; es bleibt mir nun noch im folgenden Kapitel das Verhalten der zelligen Elemente zu untersuchen.

Zusammenfassung des Ergebnisses dieser Arbeit:

1. Bei der Ausführung des Pfeifferschen Versuches an erkälteten Meerschweinchen tritt die Reaktion erheblich verspätet ein, ja bleibt eventuell überhaupt aus.
2. Eine Herabsetzung der Serumbaktericidie bei Erkältung ist mittels des üblichen Plattenverfahrens nicht nachweisbar.
3. Bei der Bestimmung des Komplementgehaltes des Blutes zeigt sich mittels der Komplementbindungsmethode eine Abnahme dieser thermolabilen Komponente um ca. 50 Proz. bei erkälteten Kaninchen und Meerschweinchen.
4. Die komplementbindenden Immunstoffe bei aktiv immunisierten Tieren zeigen unter Erkältungseinflüssen eine Abnahme um 20—60 Proz., sowohl die des Typhus-Immunkörpers wie die der Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken und des hämolytischen Ambozeptors.
5. Die Agglutinine werden nicht beeinträchtigt.
6. An den der Erkältung folgenden Tagen tritt eine Regeneration der ursprünglich gesunkenen Immunstoffe ein.
7. Die Erkältung scheint auf die Bildung der Immunstoffe einen Einfluß auszuüben derart, daß momentan eine Abnahme, in den folgenden Tagen aber eine Hyperproduktion von Immunstoffen eintritt.
8. Die Erkältung scheint auch auf die Rückbildung der Immunstoffe einen Einfluß zu haben, im Sinne einer zeitweiligen Hemmung dieses Prozesses.

III.

Das Verhalten der Leukocyten, ihrer keimtötenden und verdauenden Kraft bei Erkältung.

Daß die Schutzstoffe des Blutserums insgesamt eine mehr oder weniger starke Herabsetzung unter Erkältungseinflüssen erfahren, das ist das Ergebnis meiner vorigen Untersuchung. Es bleibt nun noch festzustellen, wie sich die zellulären Schutzelemente denselben Einflüssen gegenüber verhalten. Daß unter den zellulären Schutzelementen sowohl die beweglichen wie die fixen Phagocyten zu verstehen sind, habe ich bereits erwähnt und deren Bedeutung für den Kampf mit den Mikroorganismen ausführlich in der Einleitung besprochen. Ich hebe nur nochmals hervor, daß bei der Untersuchung des Verhaltens derselben gegenüber Erkältungseinflüssen die Zahl der Leukocyten, ihre Beweglichkeit und Freßtätigkeit und zweitens die digestiven Fermente und die Fähigkeit, die Bakterien abzutöten, zu beachten sind.

1. Die Zahl der Leukocyten, ihre Beweglichkeit und Freßtätigkeit bei Erkältungseinflüssen ausgesetzten Tieren.

Die Zählung der Leukocyten wurde vorgenommen nach dem Thoma-Zeisschen Verfahren. Aus der Ohrvene des Kaninchens wurde 1 Blutstropfen mit dem Leukocytenmelangeur bis zur Marke 1 aufgesogen und 10fach verdünnt mit der Türckschen Flüssigkeit. Ein Tropfen dieser Verdünnung wurde nach kräftigem Durchschütteln

in die Thoma-Zeissche Zählkammer gebracht, dann die Leukocyten in allen 400 Quadraten gezählt und deren Zahl mit 100 multipliziert, um die Zahl pro cmm zu bestimmen.

Die Feststellung des Verhaltens der Leukocytenzahl bei künstlicher Erkältung geschah derart, daß unmittelbar vor dem Versuch die Leukocyten gezählt wurden, sofort nachher und dann nach 2, 6 Std., 1, 2 und 3 Tagen. Die Befunde sind in der folgenden Tabelle verzeichnet.

Ich kann mir ersparen, die Protokolle für jedes einzelne Versuchstier anzuführen, ich begnüge mich mit einer summarischen Angabe der Erkältungseinflüsse; das Verhalten der Temperatur ist in der Tabelle verzeichnet.

Zum größten Teil ist die Bestimmung der Leukocytenzahl bei Kaninchen gemacht, an denen das Verhalten der Opsonine und des Komplementes untersucht wurde.

I. K_1, K_2, K_3. Die Kaninchen werden geschoren, 1 bis 2 Min. in kaltem Wasser gebadet und 1—2 Std. der Zugluft ausgesetzt.

II. K_4, K_5, K_6. Die Kaninchen werden gebadet 2 bis 5 Min. in kaltem Wasser und 1—2 Std. der Zugluft ausgesetzt.

III. K_7, K_8, K_9. Die Kaninchen werden geschoren, nicht gebadet und, auf dem Operationsbrett aufgespannt, 2—3 Std. der Zugluft ausgesetzt.

IV. K_{10}. Kaninchen wird 5 Min. in kaltem Wasser von 12° gebadet und 5 Std. der Zugluft ausgesetzt.

(Tot nach 3 Tagen)

Die Tabelle zeigt, wie enorm unter den Erkältungseinflüssen die Leukocytenzahl beeinträchtigt wird — eine Tatsache, auf die bereits Löwit aufmerksam gemacht hat in seinen Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und ebenfalls Trommsdorf — die Leukocytenzahl sinkt um ca. 50—75 Proz. sofort nach dem Erkältungseinfluß, dann steigt sie durchschnittlich innerhalb 6—24 Std., um in den nächsten Tagen von einer beträchtlichen Hyperleukocytose gefolgt zu werden.

Tier Nr.	R.-T. vor dem Versuch	R.-T. nach dem Versuch	Leukocytenzahl pro cmm Blutentnahme					
			vor dem Versuch	nach				
				2 Std.	6 Std.	1 Tage	2 Tagen	3 Tagen
K_1	38,5	29,2	9 200	3 200	8 000	12 000	12 000	9 000
K_2	39,2	30,1	8 500	3 100	8 200	10 500	14 200	9 300
K_3	38,9	28,2	6 800	5 200	8 900	9 500	9 800	7 900
K_4	38,5	32,1	7 100	5 100	6 800	9 800	8 500	7 800
K_5	38,7	31,9	6 500	2 900	2 900	7 100	8 500	8 700
K_6	37,8	29,1	8 300	5 100	5 800	9 000	12 000	11 000
K_7	39,1	28,4	7 300	2 700	8 100	12 500	14 800	12 800
K_8	38,6	28,8	9 100	3 600	7 900	11 800	10 200	4 800
K_9	37,9	27,9	8 900	2 600	2 600	3 600	4 000	6 000
K_{10}	38,3	26,5	9 200	2 900	2 800	3 000	3 000	†

Eine Ausnahme machen K_9 und K_{10}; bei ersterem Tier tritt die Regeneration nur ganz langsam ein, eine Hyperleukocytose bleibt aus, während bei letzterem, das sich von dem schweren Eingriff nicht mehr erholte und am dritten Tage starb, eine Regeneration völlig ausbleibt.

Dieser Abnahme der Leukocytenzahl muß eine große Bedeutung zugeschrieben werden; denn wenn dem Organismus, der Erkältungseinflüssen ausgesetzt war, nur die Hälfte der Leukocyten zur Verfügung steht bei einem etwaigen Kampf mit Mikroorganismen, bedeutet das eine enorme Schädigung für denselben.

Die Zuwanderung und Freßtätigkeit der Leukocyten wurde geprüft mittels Hammelbluterythrocyten, die durch Behandlung mit inaktivem hochwertigen Antihammelblutserum von Kaninchen präpariert — es wurden 10 ccm 10 proz. Hammelblutkörperchenlösung mit 10 ccm Hämolysin 1 : 1000, der doppelten Titerdosis, gemischt — und jedem Tier 3 ccm intraperitoneal injiziert wurden.

Die Erythrocyten wurden nach dem Vorgange Trommsdorfs mit inaktivem Antiserum vorbehandelt, da dieselben dann viel rascher und in viel größerer Zahl der Phagocytose anheimfallen als normal. Die Peritonealflüssigkeit wurde zu verschiedenen Zeiten mit Kapillaren entnommen und teils im hängenden Tropfen untersucht, teils gefärbt. Während bei normalen Meerschweinchen in kurzer Zeit eine starke Phagocytose und Lysis der

präparierten Erythrocyten eintritt, wird diese verringert, ja aufgehoben bei erkälteten Meerschweinchen. Da von Trommsdorf hierüber sehr exakte und eingehende Untersuchungen vorliegen, der zu seinen Versuchen präparierte Hühnererythrocyten verwandte, beschränke ich mich darauf, nur einen meiner Versuche anzuführen.

Versuch. Ein Meerschweinchen von 250 g wird 1 Min. in kaltem Wasser (15°) gebadet und 1 Min. der Zugluft ausgesetzt. R.-T. sinkt von 38,9 auf 28,1°. Jetzt intraperitoneale Injektion von 3 ccm präparierten Hammelblutkörperchen. Dieselbe Dosis wird gleichzeitig einem normalen Meerschweinchen injiziert und beiden in Abständen von je 1 Std. mittels Kapillare Peritonealexsudat entnommen. Während bei dem normalen Meerschweinchen schon nach 1 Std. eine deutliche Phagocytose und Lysis der extrazellulären Erythrocyten, nach 2 Std. zahlreiche Leukocyten zu finden sind, und nach 3 Std. eine enorme Leukocytose und Phagocytose zu konstatieren ist, bleibt bei dem erkälteten Tier selbst nach 6 Std. jegliche Zuwanderung der Leukocyten aus, und es tritt weder eine Phagocytose noch Lysis der präparierten Blutkörperchen ein.

Dies Ergebnis stimmt völlig überein mit dem der Untersuchungen Trommsdorfs, der dasselbe im Folgenden zusammenfaßt:

„Die Einwanderung der Leukocyten in die Peritonealhöhle, die Freßtätigkeit der Leukocyten und die extrazelluläre Lyse in die Bauchhöhle injizierter präparierter Hühnererythrocyten sind bei Meerschweinchen, die durch Abkühlung stark geschwächt sind, außerordentlich stark verringert bzw. aufgehoben."

2. Das Verhalten der Leukocytenbaktericidie und der digestiven Fermente der Leukocyten bei Erkältungseinflüssen.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit über die Baktericidie der Meerschweinchenleukocyten gegen Schweinerotlauf, Milzbrand, Choleravibrionen, Staphylokokken usw. wiesen Weil und seine Mitarbeiter nach, daß die Leukocyten keimtötende Eigenschaften besitzen,

ohne daß es zu einer Phagocytose und einer spontanen Sekretion von baktericiden Stoffen zu kommen braucht, und bezeichnen diese Eigenschaft der Leukocyten als Aphagocidie oder aphagocide Leukocytenwirkung.

Er sagt über dieselbe: „Da die Leukocyten die gegen Schweinerotlauf wirksamen Stoffe weder spontan noch durch gewaltsame Eingriffe (Gefrierextrakte) abgeben, sondern nur bei Anwesenheit von Bakterien, so müssen diese den Reiz für die Abgabe dieser Stoffe bilden.

Dieser Reiz besteht in der Avidität, welche die Leukocytenstoffe zu den Bakterien besitzen.

Hierdurch würden die Bakterien die Fähigkeit erlangen, die an die Leukocyten fixierten keimfeindlichen Substanzen aus den Leukocyten zu extrahieren und an sich zu verankern, was gleichzeitig mit der Zerstörung der Bakterien verbunden ist. Dieser Vorstellung gemäß würde es sich um eine Kontaktwirkung handeln, jedoch nicht in dem Sinne, daß lebende Leukocyten ihre keimtötenden Substanzen durch Sekretion abgeben, sondern daß die Leukocyten eine passive Rolle spielen, während der aktive Anteil den Bakterien zukommt. Diesem Kontakt verdanken auch wahrscheinlich die lebenden Meerschweinchenleukocyten in inaktiviertem Serum, wo jede Phagocytose fehlt, ihre baktericiden Eigenschaften."

Von der Richtigkeit der von Weil und seinen Mitarbeitern veröffentlichten Versuche habe ich mich sehr bald überzeugen können. Ich benutzte dann diese Methode von Weil zur Untersuchung des Verhaltens der baktericiden Kraft bei Erkältungseinflüssen und verdanke es lediglich dieser Methode, Unterschiede in der baktericiden Kraft normaler und von erkälteten Tieren stammender Serum- und Leukocytengemische nachweisen zu können.

Ich hole damit an dieser Stelle noch nach die Untersuchung der Baktericidine, auf die ich in dem Kapitel über Serumbaktericidine verwiesen und wo ich betont habe, daß der negative Ausfall allein auf die Versuchsanordnung zurückzuführen sei.

Methode. Die Leukocytengewinnung geschah durch Injektion von 10 ccm Bouillon, versetzt mit 1 Messerspitze Aleuronat, in die Bauchhöhle je eines Meer-

schweinchens. Das eine dieser beiden wurde nach 18 Stunden getötet durch Entbluten aus der Carotis, das andere wurde Erkältungseinflüssen ausgesetzt und danach entblutet. Dann wurden durch Auswaschen der Bauchhöhle mit 0,85 proz. Na Cl-Lösung die Leukocyten erhalten, dieselben dreimal gründlich gewaschen mit derselben Lösung und zentrifugiert, um sie von Exsudatmassen gründlich zu befreien. Von dem Bodensatz wurde, nachdem die Kochsalzlösung völlig abgegossen war, in je ein Röhrchen genau 0,15 g der Leukocytenmasse mittels 1 ccm-Pipette gebracht, zu jedem Röhrchen dann 0,5 ccm Flüssigkeit zugesetzt, und zwar

1. 0,5 ccm Na Cl,
2. 0,5 ccm normales aktives Serum,
3. 0,5 ccm aktives Serum des erkälteten Tieres,

sowohl zu den Röhrchen, die 0,15 g normale Leukocyten, wie zu denen, die 0,15 g Leukocyten des erkälteten Tieres enthielten. Vorher wurde die Leukocytenemulsion mikroskopiert, um festzustellen, daß sie nicht bakteriell verunreinigt war und zum großen Teil aus polynukleären Leukocyten bestand.

Die Baktericidie wurde gegenüber Schweinerotlauf, Milzbrand, Choleravibrionen und Staphylokokken geprüft; die Einsaat geschah derart, daß zu 6—7 ccm steriler Bouillon mit einer 1 ccm-Pipette 1 Tropfen einer 18 stündigen Bouillonkultur gegeben — von der 18 stündigen Schweinerotlaufkultur wurde 1 Tropfen in 3—5 ccm sterile physiologische Kochsalzlösung gebracht —, gut durchgeschüttelt und davon zu jedem Versuchsröhrchen 1 Tropfen hinzugefügt wurde.

Dabei war sorgfältig darauf zu achten, daß nicht mit der Pipette der Rand des Röhrchens berührt wurde, weil sich dann in diesem Tropfen die Keime vermehren und beim Aufgießen mit auf die Platte kommen. Die Einsaat der Bakterien betrug auf diese Weise 3—10 000.

Nach der Einsaat kommen die Versuchsröhrchen auf 6 Stunden in den Brutschrank bei 37° und werden während dieser Zeit alle Viertelstunde einmal gut durchgeschüttelt, um die Leukocyten, die das Bestreben haben, sich an der Wand des Glases festzusetzen, gleichmäßig in der Aufschwemmungsflüssigkeit zu halten.

Nach dieser Zeit wird der gesamte Inhalt der Röhrchen mit auf 43° abgekühltem Agar überschüttet — zum Auswachsen der Schweinerotlaufbazillen zu Kolonien mußte für diese dem Agar 1 ccm steriles Rinderserum zugesetzt werden — und zu Platten gegossen. Dieselben bleiben 24 resp. 48 Stunden im Brutschrank und werden nach dieser Zeit gezählt, entweder makroskopisch oder mikroskopisch mit schwacher Vergrößerung, indem der Durchschnitt zahlreicher Gesichtsfelder mit 1000 multipliziert wurde.

A. Versuch mit Schweinerotlauf.

Das Meerschweinchen ist resistent gegen Schweinerotlauf; diese Resistenz findet nach Weil ihre Erklärung in der starken Leukocytenbaktericidie. Wäre diese Erklärung richtig, so müßte bei künstlicher Resistenzherabsetzung dieses Tieres die Leukocytenbaktericidie geschwächt werden. Das ist aber, wie die beifolgende Tabelle zeigt, keineswegs der Fall; die Leukocyten des erkälteten und normalen Tieres töten die eingesäten Bakterien fast in gleicher Weise ab, während in dem Gemisch von Leukocyten und Serum, beide von dem erkälteten Tiere, eine starke Beeinträchtigung der Baktericidie zu konstatieren ist. Eine Komponente allein läßt diese Schädigung nicht zutage treten, weder ist die Baktericidie der Leukocyten erkälteter Tiere gegenüber der normaler in physiologischer Kochsalzlösung oder in Normalserum, noch die der Leukocyten normaler Tiere in dem Serum erkälteter Tiere herabgesetzt; sondern lediglich in dem Zusammenwirken beider Komponenten — des Serums und der Leukocyten — desselben erkälteten Tieres ist eine Schädigung der Baktericidine nachweisbar.

Wie dieser Befund zu erklären ist, kann ich hier nicht entscheiden; vielleicht handelt es sich nur um eine Summierung der Herabsetzung der baktericiden Kraft beider Komponenten, die für eine allein kaum oder gar nicht nachweisbar ist.

Daß auch wirklich eine Resistenzherabsetzung eingetreten war, das zeigte der Kontrollversuch. Es wurden einem Meerschweinchen, das in derselben Weise abge-

kühlt wurde, 2 ccm einer für Mäuse hochvirulenten Schweinerotlaufkultur, die mir vom hygienischen Institut der tierärztlichen Hochschule freundlichst überlassen wurde, intraperitoneal injiziert. Das Tier starb nach 24 Stunden.

Versuch I (Schweinerotlauf).

2 Meerschweinchen von je 300 g Gewicht. Intraperitoneale Injektion von Aleuronatbouillon. Nach 18 Stunden wird das eine entblutet zur Darstellung des normalen Serums und der normalen Leukocyten.

Das andere Meerschweinchen wird gebadet (1 Min. in kaltem Wasser von 10°) und $1^1/_2$ Std. der Zugluft ausgesetzt, dann entblutet zur Darstellung des Serums und der Leukocyten des erkälteten Tieres.

0,15 g von	Kolonienzahl nach 24 Std.		
	0,5 Na Cl-Lösung	0,5 Normal-Serum	0,5 Erkältetes Serum
normalen Leukocyten	5	120	160
erkälteten Leukocyten	12	200	2 800
—	8	6 500	4 100

Einsaat 6000.

Versuch II (Schweinerotlauf).

2 Meerschweinchen von je 280 g. Versuchsanordnung wie in Versuch I. Erkältungseinfluß stärker, 2 Min. gebadet in kaltem Wasser (10°) und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt.

0,15 g von	Kolonienzahl nach 24 Std.		
	0,5 Na Cl-Lösung	0,5 Normal-Serum	0,5 Erkältetes Serum
normalen Leukocyten	8	180	200
erkälteten Leukocyten	10	160	4 200
—	12	8 000	9 000

Einsaat 8000.

Versuch III (Choleravibrionen).

Auch gegenüber Choleravibrionen äußert sich die Leukocytenbaktericidie am kräftigsten in Kochsalzlösung.

Das Resultat unterscheidet sich von den vorigen dadurch, daß bereits die Baktericidie der Leukocyten des erkälteten Tieres in Kochsalzlösung bedeutend herabgesetzt ist gegen die des normalen; ausgesprochener ist aber auch hier die Herabsetzung bei dem Zusammenwirken des Serums und der Leukocyten, die beide von dem erkälteten Tiere stammen.

Anordnung des Versuches wie in Versuch II.

0,15 g von	Kolonienzahl nach 24 Std.		
	0,5 Na Cl-Lösung	0,5 Normal-Serum	0,5 Erkältetes Serum
normalen Leukocyten	5	10 000	8 500
erkälteten Leukocyten	10 000	8 000	45 000
—	∞	181 000	220 000

Einsaat 8000.

Versuch IV (Milzbrand).

Gegenüber Milzbrand besitzen die Leukocyten allein nicht die Fähigkeit, den Milzbrandbazillus abzutöten; sie erlangen dieselbe erst dadurch, daß das normale Meerschweinchenserum mitwirkt Hier findet keine Abtötung durch die Leukocyten in physiologischer Kochsalzlösung statt; ein Unterschied in der Wirkung der Leukocyten des erkälteten und normalen Tieres besteht weder in der Kochsalzlösung, noch oder nur unbeträchtlich im normalen Serum. In dem Serum des erkälteten Tieres dagegen ist zwar die baktericide Kraft der normalen Leukocyten beeinträchtigt, aber die der Leukocyten des erkälteten Tieres wiederum bedeutend herabgesetzt.

Die Anordnung des Versuches dieselbe wie in Versuch II.

0,15 g von	Kolonienzahl nach 24 Std.		
	0,5 Na Cl-Lösung	0,5 Normal-Serum	0,5 Erkältetes Serum
normalen Leukocyten	3 000	20	60
erkälteten Leukocyten	3 500	80	3 800
—	18 000	30 000	50 000

Einsaat 60 000.

Versuch V (Staphylococcus aureus).

Auch bei Staphylokokken erfolgt die Abtötung durch die Leukocyten am besten in dem baktericid unwirksamen aktiven Serum.

Das Ergebnis des Versuches stimmt ungefähr in seiner Wirkung mit dem des vorigen überein.

Anordnung wie in Versuch II.

0,15 g von	Kolonienzahl nach 24 Std.		
	0,5 Na Cl-Lösung	0,5 Normal-Serum	0,5 Erkältetes Serum
normalen Leukocyten	20 000	570	600
erkälteten Leukocyten	18 000	800	20 000
—	∞	200 000	300 000

Einsaat 8000.

Weder eine Herabsetzung der Leukocytenbaktericidie noch der Serumbaktericidie an sich unter Erkältungseinflüssen, dagegen eine sehr bedeutende Beeinträchtigung bei dem Zusammenwirken der Leukocyten und des Serums, das ist das Ergebnis dieser Versuche. Damit ist auch gezeigt, weshalb die früheren Untersuchungen über das Verhalten der baktericiden Stoffe nach Erkältungseinflüssen stets ergebnislos ausfielen, und daß dieses negative Resultat lediglich auf der Versuchsanordnung beruht.

Es bliebe nun noch die digestive Wirkung der Leukocyten zu besprechen, und zwar ihre proteolytische Fermentwirkung.

Proteolytische Fermentwirkung.

Daß die Leukocyten eine proteolytische Fermentwirkung besitzen, ist von Jochmann und Opie gezeigt, gleichzeitig, daß im Serum ein Antiferment enthalten ist, welches die Verdauung der roten Blutkörperchen durch die weißen hindert. Vermöge dieses Fermentes sind die Leukocyten imstande, die aufgenommenen Bakterien zu verdauen.

Zum Nachweis und zur Unterscheidung des Verhaltens dieser Leukocytenwirkung gegenüber Erkältungseinflüssen, bediente ich mich einmal der von Joch-

mann angegebenen Methode der Serumverdauung, zweitens der von Opie angegebenen Methode der Gelatineverdauung.

Nach der Opieschen Methode wurden aus dem Blute von Kaninchen und Meerschweinchen Leukocyten dargestellt, indem mit einer Glastube von $1^1/_2$ ccm Durchmesser, deren Ende zu einem Kapillarstiel ausgezogen war, 50—100 cmm Blut aufgesogen, mit der 6 fachen Menge destillierten Wassers gemischt und geschüttelt, und der Kapillarstiel unterhalb des Halses abgeschmolzen wurde.

Das so verdünnte hämolysierte Blut wurde in den Brutschrank bei 37° gebracht und dort 30 Min. gelassen. Nach dieser Zeit sollen sich die Leukocyten in einer geronnenen Masse zu Boden setzen, diese bis zum Klarwerden mit destilliertem Wasser gewaschen und das ca. $2—2^1/_2$ fache der unverdünnten Blutmenge einer 10—15 proz. Gelatinelösung zugesetzt werden. Nachdem dann das obere Ende der Glastube in der Flamme zugeschmolzen ist, wird sie in den Brutschrank bei 55° eingestellt, dann soll die Gelatine in 24 Std. verdaut sein, so daß die in der Tube enthaltene Lösung nach Abkühlen derselben in kaltem Wasser noch flüssig bleibt.

Da ich bei Kaninchen und Meerschweinchen mit dieser Methode nicht zum Ziel kam, denn die Leukocyten setzten sich nicht — wie dies beim menschlichen Blut der Fall ist — in einer geronnenen Masse zu Boden, so modifizierte ich die Methode derart, daß ich die aus der Bauchhöhle durch Injektion von Aleuronatbouillon gewonnenen Leukocyten benutzte. Von denselben brachte ich nach dreimaligem Waschen und Zentrifugieren je 2 Tropfen in ein Reagensgläschen von 5 cm Länge und $^1/_2$ cm Durchmesser und setzte diesen in steigenden Mengen (von 0,4—2,0 ccm) 10 proz. Gelatinelösung zu; dann wurden die Röhrchen zugeschmolzen und bei 55° eingestellt.

Während nun die menschlichen Leukocyten in einer Zahl von ca. 20 000 0,4 ccm Gelatine vollkommen zu verdauen vermögen, trat bei Meerschweinchen- wie Kaninchenleukocyten, selbst in einer Konzentration von 2 Mill., eine Verdauung der gleichen Gelatinemenge nicht ein.

Es fehlt also diesen Tieren jedes proteolytische Ferment, eine Tatsache, die Jochmann mit seiner Methode bereits festgestellt hatte. Jochmanns Methode besteht darin, daß kleinste Partikel der abzentrifugierten Leukocyten ösenweise auf die Oberfläche von Löfflerschen Serumplatten gebracht und für 24 Std. einer Temperatur von 55° ausgesetzt werden, worauf sich die proteolytische Wirkung durch Dellenbildung bemerkbar macht, da das auf den Nährboden gebrachte Ferment das Serum verdaut.

Ich verfuhr in derselben Weise und brachte von den aus der Bauchhöhle gewonnenen Leukocyten Tropfen derselben in verschiedenen Verdünnungen auf die Serumplatte, auch hier konnte ich nicht die geringste Spur einer Fermentwirkung feststellen. Jochmann schreibt bereits: „Es kann kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß die gelapptkernigen Leukocyten der Meerschweinchen und Kaninchen durch das Ausbleiben einer proteolytischen Fermentwirkung sich in biologischer Hinsicht scharf von den polynukleären weißen Blutkörperchen der Menschen unterscheidet."

In einer weiteren Untersuchung über die Beziehung der proteolytischen Leukocytenfermente zur allgemeinen Immunität stellte er fest, daß das proteolytische Ferment der Leukocyten nicht baktericid wirkt, also nicht identisch ist mit der baktericiden Kraft der Leukocyten. Er kommt zu dem Schluß: „Die Beziehungen des Leukocytenfermentes zur allgemeinen Immunität sind also geringer, als man von vornherein erwarten könnte." Da ich mit der Untersuchung der Meerschweinchen- und Kaninchenleukocyten nicht zum Ziel kommen konnte, suchte ich das Verhalten menschlicher Leukocyten — meiner eigenen — nach Erkältungseinflüssen festzustellen, wie ich sie bei den Opsoninversuchen angewandt habe.

Ich verfuhr dabei nach der Opieschen Methode und setzte 10proz. Gelatinelösung zu den ausgewaschenen Leukocyten in steigenden Mengen von $^1/_2$—3fache der verwendeten Blutmenge. Ich vermochte bei dieser Untersuchung eine Abnahme der Leukocytenfermentwirkung nach Einwirkung der Erkältungseinflüsse gegenüber den normalen nicht nachzuweisen, sowohl die normalen wie die Leukocyten nach Einwirkung der Erkäl-

tungseinflüsse vermochten das Doppelte der entnommenen Blutmenge in gleicher Zeit zu lösen.

Damit wäre die Besprechung des Verhaltens der wandernden Leukocyten erschöpft; es bliebe nun noch zu untersuchen, wie sich die anderen zellulären Schutzstoffe verhalten, die fixen Gewebsphagocyten.

3. Das Verhalten der fixen Gewebsphagocyten.

Mit dieser Frage beschäftigt sich auf das eingehendste Ronzani in seiner Untersuchung über das Verhalten des baktericiden Vermögens der Lungen gegenüber Erkältungseinflüssen. Da eine derartige Untersuchung einen großen Aufwand an Zeit und besonderen Apparaten erfordert, dieselbe aber von Ronzani bereits bis ins einzelnste durchgeführt ist, so beschränke ich mich auf eine Anführung der Versuche und Ergebnisse dieses Forschers.

Ronzani verwandte zu seinen Versuchen Meerschweinchen, die er in einen von ihm besonders konstruierten Apparat zur Verstäubung von Keimen im Luftzug — das Verstäuberkästchen — setzte, um mit der Luft die in winzige Tröpfchen zerstäubte Bouillonkultur des Bac. prodigiosus auf die Dauer von 20 Min. einatmen zu lassen. Er wählte den Bac. prodigiosus, da derselbe sich sehr leicht in Plattenkultur auffinden und zählen läßt, und weil die normale Lunge in weniger als 48 Std. über 20 000 dieser Bazillen zu töten vermag.

Nach der Einatmung dieser Bazillen wurde eines der Tiere sofort getötet, um die Zahl der von ihm eingeatmeten Keime annähernd festzustellen. Gleichzeitig wurden die übrigen in 2 Gruppen geteilt, deren eine im Laboratorium bei 15° C verblieb, während die andere Erkältungseinflüssen ausgesetzt wurde, und zwar nur der Zugluft, ohne gebadet zu werden.

In Abständen von 12 zu 12 Std. wurden diese Tiere zugleich mit den im Laboratorium gehaltenen Kontrolltieren getötet. Sofort nach dem Tode wurden verschiedene Teile der Lunge herausgeschnitten und zwar der Apix der rechten Lunge, ein Stück des unteren rechten Lappens und ein Stück der Basis des unteren linken Lappens, deren Volumen sofort — alles unter aseptischen Kautelen — mittels eines besonderen Verfahrens bestimmt und mittels eines Stampfers zu einer

Emulsion in 1—2 ccm destillierten Wassers zermalmt wird. Die gesamte Emulsion wird dann zu Platten gegossen.

Nach 24 Std. wurde die Zählung der Kolonien vorgenommen. Das Ergebnis dieser Versuche zur Feststellung des baktericiden Vermögens der Lungen bei normalen und der Zugluft ausgesetzten Tieren möge an einer der Arbeit Ronzanis entnommenen Tabelle demonstriert werden.

Normale Tiere

Zwischen der Einatmung des Bac. prodigiosus und der Suche nach denselben verstrichene Zeit	Apix der rechten Lunge			Unterer Lungenlappen		
	Geprüftes Volum in ccm	Anzahl d. gezählten Kolonien von Bac. prodigiosus	Zahl der auf 1 ccm Lunge berechneten Kolonien	Geprüftes Volum in ccm	Anzahl d. gezählten Kolonien von Bac. prodigiosus	Zahl der auf 1 ccm Lunge berechneten Keime
Sofort nach d. Einatmung	0,2	2 500	12 500	0,3	6 022	20 070
12 Std.	0,1	42	420	0,25	66	264
24 „	0,2	12	60	0,35	6	20
36 „	0,15	1	1	0,4	10	25
48 „	0,2	0	0	0,5	0	0
60 „	0,2	0	0	0,4	0	0

Erkältete Tiere

Zwischen der Einatmung des Bac. prodigiosus und der Suche nach denselben verstrichene Zeit	Apix der rechten Lunge			Unterer Lungenlappen		
	Geprüftes Volum in ccm	Anzahl d. gezählten Kolonien von Bac. prodigiosus	Zahl der auf 1 ccm Lunge berechneten Keime	Geprüftes Volum in ccm	Anzahl d. gezählten Kolonien von Bac. prodigiosus	Zahl der auf 1 ccm Lunge berechneten Keime
12 Std.	0,1	61	610	0,2	520	2 600
24 „	0,25	16	120	0,5	35	70
36 „	0,2	10	50	0,4	41	100
48 „	0,2	6	30	0,6	30	50
60 „	0,3	9	30	0,4	28	70
72 „	0,2	2	10	0,5	25	50

Ronzani faßt das Ergebnis seiner Untersuchung dahin zusammen:

„Es erweist sich in der Tat mit Deutlichkeit eine Abnahme des Verteidigungsvermögens der Lungen gegen den Bac. prodigiosus, sei es wegen der größeren Bazillenzahl, die sich beständig in den Lungen der letzteren fand, sei es wegen der größeren Zeitdauer, welche die Lungen zu ihrer völligen Zerstörung brauchen (über 72 Std.), eine genügend lange Zeit, wenn man erwägt, daß in weniger als 48 Std. die gesunden Lungen unter normalen Verhältnissen über 20 000 Bac. prodigiosus zu töten vermögen."

B.

Die Besprechung des Verhaltens der antibakteriellen Substanzen des Blutserums und der zellulären Schutzstoffe wäre damit abgeschlossen. Bevor ich aber auf die Bedeutung all dieser Untersuchungen für das Problem der Erkältung eingehen kann, sind noch 2 Fragen zu beantworten.

1. Wird eine Schädigung der Schutzstoffe verursacht durch das Auftreten irgendwelcher schädlicher Stoffe im Blut oder durch das Auftreten antagonistischer Substanzen?
2. Wie werden die Schutzstoffe verändert, wenn die Tiere an die Erkältungseinflüsse durch häufiges Einwirken derselben gewöhnt, d. h. abgehärtet werden?

1. Wird eine Schädigung der Schutzstoffe verursacht durch das Auftreten irgendwelcher schädlicher Stoffe im Blut oder durch Auftreten antagonistischer Substanzen?

Es wäre denkbar, daß infolge der Erkältungseinflüsse eine Störung der inneren Sekretion zur Folge hätte, der teilweise die Rolle zufällt, die ständig durch den Abbau auftretenden giftigen Substanzen zu entgiften, und daß durch die im Blute alsdann kreisenden Giftstoffe eine Schädigung der Schutzstoffe eintreten könnte, ferner, daß spezifische antagonistische Substanzen auftreten, nämlich Antiopsonine, Antikomplemente, Antibakteriolysine etc.

Um die erste Frage zu entscheiden, injizierte ich das Serum erkälteter Tiere (1—3 ccm) mit der $^1/_4$, $^1/_2$, $^3/_4$

und ganzen letaten Bakteriendosis, zur Kontrolle wurde einmal nur Serum des normalen und des erkälteten Tieres injiziert und dann die letale Bakteriendosis für sich allein. Für Pneumokokken schien bei Mäusen diese Annahme zutreffend, denn hier starben die Tiere, denen die halbe letale Bakteriendosis mit 1 ccm des Serums des erkälteten Tieres gemischt subkutan injiziert wurde, während das Tier, dem dieselbe Dosis mit Normalserum eingespritzt war, am Leben blieb. Wahrscheinlich ist dieses Resultat aber ein zufälliges, oder durch Bildung eines besonderen aus dem Serum mit den Pneumokokken entstandenen Stoffes dem von Cole beschriebenen Virulin verursacht sein. Wenigstens geben alle anderen Versuche an Meerschweincheu und Mäusen mit Pneumokokken, Typhusbazillen und Milzbrand gar keinen Anhalt für das Vorhandensein besonderer Stoffe; vermag doch selbst das Serum der erkälteten Tiere in genau derselben Weise wie das Normalserum noch die letale tödliche Dosis zu neutralisieren.

1. Pneumokokkenversuch an Mäusen. 15. VIII. Letale Dosis der Pneumokokkenkultur = 1 Öse; Normalserum von Meerschweinchen; erkältetes Serum von einem Meerschweinchen, das 2 Minuten gebadet ist bei 10° und 1 Std. der Zugluft ausgesetzt war (Opson. Index sank von 1,0 auf 0,5).

Bakterien	Normalserum	Erkältetes Serum	Resultat
1. 1 Öse	—	—	† 16. VIII.
2. ½ „	—	—	lebt
3. ½ „	0,5 ccm	—	„
4. ½ „	—	0,5 ccm	† 16. VIII.
5. ½ „	—	0,25 „	† 16. VIII.
6. ½ „	—	0,1 „	lebt
7. —	0,5 ccm	—	„
8. —	—	0,5 ccm	„

2. Pneumokokkenversuch an Mäusen. 25. VIII. Material und Anordnung des Versuches wie in Versuch 1.

Pneumokokken	Normalserum	Erkältetes Serum	Resultat
1. 1 Öse	—	—	† 26. VIII.
2. ½ „	—	—	lebt
3. ½ „	0,5 ccm	—	„

Pneumokokken	Normalserum	Erkältetes Serum	Resultat
4. 1/2 „	—	0,5 ccm	† 26. VIII.
5. 1/2 „	—	0,25 „	lebt
6. 1/2 „	—	0,1 „	„
7. 1/4 „	—	0.5 „	„
8. 1/4 „	—	0,25 „	„
9. —	0,5 ccm	—	„
10. —	—	0,5 ccm	„

3. Pneumokokkenversuch an Meerschweinchen. 30. XII. Material und Anordnung wie in Versuch 1.

Pneumokokken	Normalserum	Erkältetes Serum	Resultat
1. 1 Öse	—	—	† 31. XII.
2. 1/2 „	—	—	lebt
3. 1/2 „	1,0 ccm	—	„
4. 1/2 „	—	1,0 ccm	„
5. 1/2 „	—	0,5 „	„
6. 1/2 „	—	0,25 „	„
7. 1/4 „	—	1,0 „	„
8. 1/4 „	—	0,5 „	„
9. —	1,0 ccm	—	„
10. —	—	1,0 ccm	„
11. 1 Öse	1,0 ccm	—	„
12. 1 „	—	1,0 ccm	„

4. Typhusversuch an Meerschweinchen. 3. I. Typhuskultur, letale Dosis, 1 Öse, Normalserum von Meerschweinchen, erkältetes Serum von Meerschweinchen, das 3 Min. gebadet (14°) und 1 Std. der Zugluft ausgesetzt wird (opson. Index fällt von 1,0 auf 0,43).

Typhuskultur	Normalserum	Erkältetes Serum	Resultat
1. 1 Öse	—	—	† 4. I.
2. 1/2 „	—	—	lebt
3. 1/2 „	1,0 ccm	—	„
4. 1/2 „	—	1,0 ccm	„
5. 1/2 „	—	0,5 „	„
6. 1/2 „	—	0,25 „	„
7. 1/4 „	—	1,0 „	„
8. 1/4 „	—	0,5 „	„
9. —	1,0 ccm	—	„
10. —	—	1,0 ccm	„
11. 1 Öse	1,0 ccm	—	„
12. 1 „	—	1,0 ccm	„
13. 1 1/2 Öse	1,0 ccm	—	„
14. 1 1/2 „	—	1,0 ccm	„

5. Typhusversuch an Mäusen. 4. I.
Anordnung wie in Versuch 4.

Typhuskultur	Normalserum	Erkältetes Serum	Resultat
1. 1 Öse	—	—	† 5. I. 10
2. 1/2 „	—	—	† 7. I. 10
3. 1/2 „	0,5 ccm	—	lebt
4. 1/2 „	—	0,5 ccm	„
5. 1/2 „	—	0,25 „	„
6. 1/2 „	—	0,1 „	„
7. —	0,5 ccm	—	„
8. —	—	0,5 ccm	„

6. Milzbrandversuch an Meerschweinchen. 4.
Letale Dosis von Milzbrandkultur 1/2 Öse. Anordnung wie in Versuch 4.

Milzbrand	Normalserum	Erkältetes Serum	Resultat
1. 1/2 Öse	—	—	† 5. I. 10
2. 1/4 „	—	—	lebt
3. 1/4 „	1,0 ccm	—	„
4. 1/4 „	—	1,0 ccm	„
5. 1/4 „	—	0,5 „	„
6. 1/4 „	—	0,25 „	„
7. 1/8 „	—	1,0 „	„
8. 1/8 „	—	0,5 „	„
9. —	1,0 ccm	—	„
10. —	—	1,0 ccm	„
11. 1/2 Öse	1,0 ccm	—	„
12. 1/2 „	—	1,0 ccm	„
13. 1 „	1,0 ccm	—	† 6. I.
14. 1 „	—	1,0 ccm	† 6. I.

Eine Entscheidung, ob spezifische antagonistische Substanzen, Antiopsonine, Antibakteriolysine, Antikomplement usw. die Herabsetzung der homologen Schutzstoffe bedingen, war möglich erstens indem 3 ccm des Serums erkälteter Kaninchen einem Normaltier in die Blutbahn injiziert, der Opsonin- und Komplementgehalt vor und nach der Injektion bestimmt wurde, bzw. indem 3 ccm Serum des erkälteten Typhusimmuntiers einem normalen Typhusimmunkaninchen in die Blutbahn injiziert und der Titer vor und nach der Injektion bestimmt wurde. Zweitens war eine Entscheidung möglich

dadurch, daß dem Normalserum, dessen Gehalt an Opsoninen, Komplement und Bakteriolysinen bestimmt war, die gleiche Menge Serum eines erkälteten Tieres zugesetzt wurde. Entsprechend der Verdünnung der normalen Sera war niemals eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit desselben zu sehen, ebenso trat nach der Injektion des von dem erkälteten Tiere stammenden Serums in die Blutbahn eines normalen niemals eine Beeinflussung des ursprünglichen Gehaltes an Opsoninen, Komplement, Bakteriolysinen ein.

Es dürfte demnach ein Auftreten von schädlichen Stoffen oder spezifischen antagonistischen Substanzen unter dem Einfluß der Erkältung vollkommen auszuschließen sein.

Ich beschränke mich darauf, hier 2 Protokolle über diese Versuche anzuführen; die Anführung der anderen würde nur eine Wiederholung darstellen.

a) Versuch über das Verhalten der Opsonine, des Komplementes, und der Bakteriolysine nach Injektion von 3 ccm Serum eines erkälteten Tieres in die Blutbahn normaler resp. eines normalen Typhusimmuntieres.

Es werden 3 ccm des Blutserums von erkälteten Kaninchen, die 5 Min. in Wasser von 10—12° gebadet und 2 Std. der Zugluft ausgesetzt waren (die Herabsetzung der Schutzstoffe wurde vorher festgestellt, die Opsonine und der Komplementgehalt sanken um 50 Proz., der bakteriolytische Titer von 1 : 800 auf 1 : 120), in die Blutbahn normaler Tiere injiziert, sofort nach der Injektion, nach $^1/_4$ Std., 1 Std., 2 Std. und 4 Std. Blut entnommen und der Gehalt an Schutzstoffen geprüft.

Blutentnahme	Opsonine (Opsonische Zahl)	Komplement (Komplette Lösung)	Bakteriolysine (Komplette Hemmung)
Vor der Injektion	6,2	1 : 3	1 : 1800
Sofort nach der Injektion	6,1	1 : 3	1 : 1800
$^1/_4$ Std. „ „ „	6,3	1 : 3	1 : 1800
1 „ „ „ „	6,2	1 : 3	1 : 1800
2 „ „ „ „	6,2	1 : 3	—
4 „ „ „ „	—	1 : 4	1 : 1800

Durch die Injektion des Serums erkälteter Tiere tritt also keine Beeinflussung der Schutzstoffe ein.

b) Versuch über das Verhalten der Schutzstoffe durch Zusetzen von Serum erkälteter Tiere zu dem normaler.

Normales Serum, das auf den Opsoningehalt geprüft werden soll, wird zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung und zweitens zur Hälfte mit dem Serum erkälteter Tiere versetzt.

Von dem Typhusimmunserum wird 0,5 ccm des Serums des erkälteten Typhusimmunkaninchen [Titer 1 : 1000] versetzt, von diesem Gemisch Verdünnungen hergestellt von 1 : 100, 200, 300 usw. bis 1200 und die Komplementbindung ausgeführt. Es wurden dieselben Sera der erkälteten Tiere benutzt, die in Versuch a zur Verwendung kamen und eine Herabsetzung der Opsonine zeigten von 1,0 auf 4,9, des Komplementes um 50 Proz. und des bakteriolytischen Titers von 1 : 800 auf 1 : 120).

Stoffe	$^1/_2$ Normal-Serum + $^1/_2$ Na Cl	$^1/_2$ Normal-Serum + $^1/_2$ Erkält. Serum
Opsonine . . . . . (opsonische Zahl)	4,8	5,2
Komplement . . . . . (komplette Lösung)	1 : 1	1 : 2
Bakteriolysine . . . . (komplette Hemmung)	1 : 500	1 : 600

Es findet durch Zusatz von Serum erkälteter Tiere zu Normalserum keine Beeinträchtigung der Schutzstoffe statt im Vergleich zu der mit 0,85 proz. Na Cl-Lösung hergestellten gleichen Verdünnung der Normalsera, vielmehr wird noch die Wirksamkeit etwas verstärkt entsprechend der im Serum des erkälteten Tieres noch vorhandenen aktiven Stoffe.

Wie verhalten sich die Schutzstoffe bei den an Erkältungseinflüsse gewöhnten Tieren?

Wenn die Herabsetzung der Schutzstoffe bei Erkältung in enger Beziehung steht zu der durch sie verursachten Resistenzherabsetzung, so mußte zu erwarten sein, daß durch künstliche Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit mittels Gewöhnung an diese Ein-

flüsse die beträchtliche Labilität der Schutzstoffe verringert, ja aufgehoben werden würde.

Um die Tiere an diese Einflüsse zu gewöhnen, d. h. abzuhärten, setzte ich diese anfangs geringen Einwirkungen aus und stieg allmählich mit der Dosierung in der Weise, wie es in dem folgenden Versuch angegeben ist.

Ich wählte zu diesen Untersuchungen zum Teil Tiere der früheren Versuche, bei denen das Verhalten der Opsonine und Bakteriolysine nach Erkältungseinflüssen bestimmt war, und zwar diejenigen, welche die größten Schwankungen gezeigt hatten. Die Tiere wurden in Abständen von 3 Tagen, nach denen sie sich durchschnittlich völlig erholt hatten von dem Eingriff, den Erkältungseinflüssen ausgesetzt und diese Prozeduren auf die Dauer von 4—8 Wochen ausgeführt.

Nach dieser Zeit wurde das Verhalten vor und nach der Erkältung bei diesen so abgehärteten Tieren bestimmt, nämlich das Verhalten der Opsonine, des Komplementes und der Leukocytenzahl.

Ich begnüge mich damit, hier nur das Protokoll eines Versuches wiederzugeben, die Ergebnisse der weiteren Versuche aber in einer Tabelle zusammenzufassen.

1. Versuch.

Kaninchen K_3 (2100 g, R.-T. 39,5°), 8. IX. 09.

Bestimmung der Schutzstoffe vor der Erkältung	1. Opsonischer Index . .	1,0
	2. Komplement	1 : 2
	3. Leukocyten	9 200
Bestimmung der Schutzstoffe nach der Erkältung	1. Opsonischer Index . .	0,63
	2. Komplement	1 : 1
	3. Leukocyten	2 700

16. IX.	1	Min.	gebadet	1	Std.	Zugluft
19. IX.	2	„	„	1	„	„
21. IX.	2	„	„	1	„	„
24. IX.	2	„	„	1½	„	„
27. IX.	3	„	„	2	„	„
30. IX.	3	„	„	2	„	„
3. X.	4	„	„	2	„	„
7. X.	4	„	„	2½	„	„
10. X.	4	„	„	3	„	„
13. X.	5	„	„	3	„	„

16. X. 09. Kaninchen wird 5 Min. gebadet in Wasser von 12° und 3 Std. der Zugluft ausgesetzt.

Bestimmung der Schutzstoffe vor der Erkältung	1. Opsonischer Index	1,0
	2. Komplement	1:3
	3. Leukocyten	9000
Bestimmung der Schutzstoffe nach der Erkältung	1. Opsonischer Index	1,0
	2. Komplement	1:3
	3. Leukocyten	8500

Einen Teil der weiteren Versuche, deren Resultate ähnliche Verhältnisse wie in den angeführten wiedergeben, stelle ich in den folgenden Tabellen zusammen.

I. Opsonine.

Tier Nr.	Dauer der Abhärtung	Zeitangabe der Bestimmung	Staphylococco-opson. Index vor der Abhärtung	Staphylococco-opson. Index nach der Abhärtung
K_3	4 Wochen	Vor der Erkältg.	1,0	1,1
		Nach „ „	0,63	1,0
K_{18}	6 Wochen	Vor der Erkältg.	1,0	1,0
		Nach „ „	0,45	0,9
K_{29}	4 Wochen	Vor der Erkältg.	1,0	1,0
		Nach „ „	0,53	0,8
K_{41}	5 Wochen	Vor der Erkältg.	1,0	1,0
		Nach „ „	0,46	0,6

II. Komplement.

Tier Nr.	Dauer der Abhärtung	Zeitangabe der Bestimmung	Komplette Hämolyse vor der Abhärtung	Komplette Hämolyse nach der Abhärtung
K_3	4 Wochen	Vor der Erkältg.	1:2	1:3
		Nach „ „	1:1	1:3
K_{45}	5 Wochen	Vor der Erkältg.	1:3	1:3
		Nach „ „	1:1	1:3

III. Leukocyten.

Tier Nr.	Dauer der Abhärtung	Zeitangabe der Bestimmung	Zahl pro cmm vor der Abhärtung	Zahl pro cmm nach der Abhärtung
K_3	4 Wochen	Vor der Erkältg.	9200	9000
		Nach „ „	2700	8500
K_{18}	4 Wochen	Vor der Erkältg.	8300	9000
		Nach „ „	3100	8000
K_{45}	6 Wochen	Vor der Erkältg.	9400	9200
		Nach „ „	8700	9000
K_{41}	5 Wochen	Vor der Erkältg.	8700	8500
		Nach „ „	2900	4100

Daß die eingangs erörterte Annahme richtig war zeigen sowohl der angeführte Versuch wie die Übersicht über die in den Tabellen zusammengefaßten Ergebnisse.

Es werden, wie daraus hervorgeht, die Schutzstoffe durch die große Zahl der wiederholten Erkältungseinflüsse nicht oder nur unbeträchtlich vermehrt, dagegen so beeinflußt, daß sie durch erneute Erkältungsreize nicht in ihrer Wirksamkeit geschädigt werden.

Das heißt mit andern Worten, die Abhärtung gegen Erkältung beruht nicht auf einer Vermehrung der Schutzstoffe, sondern bedeutet ein Trainieren derselben in dem Sinne, daß die Erkältungseinflüsse dieselben nicht mehr herabzusetzen und damit den Organismus zu schädigen vermögen. Dann bilden diese Versuche auch gleichsam die Probe auf das Exempel; denn wenn die Herabsetzung der Schutzstoffe mit dem Wesen der Erkältung verknüpft war, so mußten auch durch die Gewöhnung an die Erkältungseinflüsse die Schutzstoffe irgendwie beeinflußt werden.

Nunmehr kann ich im folgenden darauf eingehen, worin die Bedeutung der Schutzstoffe für das Problem der Erkältung liegt.

C. Die Bedeutung der Herabsetzung der Schutzstoffe durch Erkältungseinflüsse für das Problem der Erkältung.

Nach den neueren Anschauungen ist das Zustandekommen der Erkältungskrankheiten zu erklären durch die Wirkung von pathogenen Bakterien auf einen durch die Erkältungseinflüsse in seiner Resistenz herabgesetzten — disponierten oder empfänglichen — Organismus. Dabei pflegt die Ausbreitung und der Verlauf der Krankheitsprozesse ganz von der Art der zufällig anwesenden Bakterien abhängig zu sein.

Daß es bei dem Zustandekommen der Erkältung weniger auf die zufällig anwesenden Mikroorganismen ankommt als auf die Resistenzherabsetzung, ist allgemein jetzt anerkannt. Worin aber die Resistenzherabsetzung, in der das Wesen der Erkältung zu suchen ist, besteht, das ist schon mehrfach untersucht worden.

Auf dem Gebiete der Immunitätsforschung liegen Arbeiten von Lode, Trommsdorf, Ronzani und Lissauer über diese Frage vor, von welchen wohl nur der von Trommsdorf in dieser Hinsicht eine Bedeutung zukommen dürfte.

Trommsdorf stellte eine Beeinträchtigung der Freßtätigkeit der Leukocyten fest, eine Herabsetzung der Baktericidine vermochte er nicht nachzuweisen; die anderen Schutzstoffe zog er aber nicht in den Kreis seiner Untersuchungen. Dagegen stellte er sehr interessante Versuche an über die Fähigkeit des Organismus, spezifische Schutzstoffe zu bilden, und über die Regeneration der Alexine nach Einwirkung der Erkältungseinflüsse. Diese beiden letzteren Momente als wichtige Charakteristika der Resistenz anzusehen, dieser Ansicht kann ich mich nicht anschließen.

Denn für die Resistenz kommen nur die Schutzstoffe in Betracht, die vorhanden sind, um das Eintreten einer Erkältungskrankheit zu hindern, nicht diejenigen, die gebildet werden können nach Eintritt derselben, denn in dem Fall muß ja die Resistenz bereits herabgesetzt gewesen sein. Diesen Momenten kann nur sekundär eine Rolle zukommen, ihre prinzipielle Bedeutung liegt nicht in dem Zustandekommen, sondern in dem Verlauf der Erkältungskrankheiten.

Lode war der erste, der experimentell den Nachweis lieferte, daß durch Erkältung eine Herabsetzung der Resistenz eintrat, sah aber das Wesen dieser Resistenz in der Störung der natürlichen Wärmeökonomie, da es ihm nicht gelang, eine Beeinträchtigung der Schutzstoffe — er beschränkte sich auf die Untersuchung der Baktericidine — nachzuweisen. Damit dürfte Lodes Ansicht durch sich selbst widerlegt sein, da er zu der Annahme lediglich kam, weil er experimentell einen Ausfall der Schutzstoffe nicht nachweisen konnte; ferner tritt aber, wie Trommsdorf schreibt, mit der Wärmeregulationsstörung auch eine Schädigung der die Resistenz bedingenden Qualitäten ein, wie solche indes ebenso durch die Wirkung anderer Schädlichkeiten (Ermüdung, Hunger, Alkohol usw.) bedingt sein kann, und erst eine Folge dieser Schädigung ist dann die Herabsetzung der Resistenz.

Ronzani weist eine Herabsetzung des baktericiden Vermögens der Lunge nach, schließt sich aber in seiner Ansicht über das Wesen der Erkältung der Theorie Kißkalts an, die ich noch erörtern werde.

Lissauer endlich weist in seiner Untersuchung über den hämolytischen Ambozeptor eine Herabsetzung desselben bei Erkältung nach und glaubt daraus schließen zu können, daß bei der Erkältung sich analoge Prozesse im menschlichen Organismus abspielen.

Außer diesen auf dem Gebiete der Immunitätsforschung erschienenen Arbeiten finden sich noch viele auf anderen Forschungsgebieten, die sich mit dem Problem der Erkältung beschäftigen; daß dieselben nur Folge oder Begleiterscheinungen als deren Wesen hinstellen und Theorien über dasselbe aufbauen, habe ich erwähnt und gehe an dieser Stelle auf eine kurze Besprechung derselben ein.

I. Retentionstheorie.

Die älteste Auffassung über das Wesen der Erkältung ist die von Foucault, Becquerel und Brechet, die die auf Erkältung folgenden Erkrankungen durch eine Unterdrückung der Hautsekretion und dadurch bedingte Zurückhaltung und Anhäufung schädlicher Stoffe erklären wollen. Sie stützten diese Theorie — die Retentionstheorie — auf ihre Erfahrung an Tieren, deren Haut ganz oder teilweise mit Leim oder Pech überzogen wurde, und die dann in kurzer Zeit an akuten Entzündungen starben.

Daß indes die Unterdrückung der Hautsekretion und Anhäufung giftiger Stoffwechselprodukte nicht von Bedeutung sind, hat Laschkewitz bewiesen, der zeigte, daß gefirnißte, aber in Baumwolle eingehüllte Tiere gesund bleiben, so lange sie den Wärmeschutz tragen.

Damit wurde die Aufmerksamkeit der Untersucher darauf gerichtet, die Erkältung auf die Wirkung einer direkten oder indirekten Abkühlung des Organismus zurückzuführen.

II. Abkühlungstheorie.

Aus der Beobachtung, daß Tiere nach künstlicher Erwärmung ihre Körpertemperatur nicht wiedererlangen,

sondern einen beträchtlichen Wärmeverlust erleiden, schloß Rosenthal, daß die Hautgefäße in der höheren Temperatur gelähmt und dadurch Wärme abgegeben werde. Gelangt nun ein erwärmtes Tier in die kalte Zugluft, so bleiben die Hautgefäße noch einige Zeit gelähmt, und es kühlt nun infolge der starken Differenz der Blut- und Umgebungstemperatur das in den erweiterten Hautgefäßen fließende Blut erheblich ab, die Körpertemperatur sinkt unter die Norm, das rasch abgekühlte Blut gelangt auch nach kurzer Zeit in die inneren Organe und schädigt diese erheblich.

In dieser direkten Blutabkühlung, die eine Parenchymveränderung der inneren Organe bewirken soll, sieht Rosenthal das Wesen der Erkältung.

Gegen diese Annahme sprechen die Versuche Knolles, der Tieren eiskalte physiologische Kochsalzlösung injizierte und danach hauptsächlich Sinken der Herzschläge, Beschleunigung der Atmung, aber keine erheblichen Parenchymveränderungen feststellte.

Ferner machte Lode mit Recht die Einwendung, daß die Abkühlung doch viel zu gering sei, um die Parenchymveränderungen an inneren Organen zustande zu bringen.

Lode sieht vielmehr das Hauptmoment in der Störung der natürlichen Wärmeökonomie, die zu einer mehr oder weniger bedeutenden Herabsetzung der Eigenwärme führt, die er als das Wesen der Herabsetzung der Resistenz betrachtet. Mit welchem Recht, habe ich oben ausgeführt.

III. Reflextheorie.

Legt man einem auf dem Operationsbrett aufgespannten Kaninchen einen Eisbeutel auf den geschorenen Bauch, so kann man, wie Roßbach gezeigt hat, an dem tracheotomierten Kaninchen eine bald darauf einsetzende Hyperämie der Trachealschleimhaut beobachten.

In dieser arteriellen Hyperämie, die sich als Folge der Abkühlung der Haut durch Reflexwirkung besonders an den inneren Schleimhäuten entwickelt — Reflextheorie — sieht Kißkalt den Hauptfaktor der Erkältungen. Diese Hyperämie wirke besonders begünstigend auf die Vermehrung der Bakterien, dazu käme noch,

daß infolge der aktiven Blutüberfüllung reichlicher Schleim abgesondert würde, und diese vermehrte Schleimabsonderung erhöhe die Wirkung der Spaltpilze.

Es ist wohl nicht zu leugnen, daß diese Annahmen uns keineswegs genügende Aufklärung über die Wirkung der Erkältung geben; diese Momente mögen zweifellos im Gefolge und begünstigend bei Erkältung wirken, geben aber keine Erklärung für die Resistenzherabsetzung und Disposition des Organismus.

Wie hätten wir uns nun auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen die Bedeutung der Resistenzherabsetzung vorzustellen?

Aus allen Versuchen über das Verhalten der Schutzstoffe geht hervor, daß unter der Einwirkung der Erkältung eine beträchtliche Abnahme aller Schutzstoffe — mit Ausnahme der Agglutinine und der digestiven Leukocytenfermente — eintritt, der Opsonine, der Bakteriolysine resp. Baktericidine, des Komplementes und der zellulären Elemente, und zwar eine akut einsetzende Abnahme, die bald gefolgt wird von einer Regeneration und Hyperproduktion derselben.

Machen wir uns klar, daß nach dem obersten Grundgesetz der Physiologie alle Stoffe einen steten Umsatz erfahren, daß Aufbau und Abbau dauernd nebeneinander hergehen, so muß man die plötzliche Abnahme der Stoffe erklären durch eine Störung dieses physiologischen Gleichgewichtsprozesses derart, daß Aufbau und Abbau nicht in dem gleichen Verhältnis stattfindet, weil vielmehr bei gleichbleibender oder gesteigerter Degeneration eine entsprechende Regeneration verzögert wird, ja eventuell momentan ausbleibt.

Daß diese akute, auf kurze Zeit beschränkte Störung des Umsatzprozesses eine individuell verschiedene ist, das zeigen auch die oben angeführten Abhärtungsversuche, und darin dürften die Schwierigkeit des Nachweises und die bisherigen teilweise negativen Resultate ihre Erklärung finden.

Die beträchtliche wenn auch nur kurz dauernde Störung des physiologischen Umsatzprozesses und die Abnahme der Schutzstoffe kann aber genügen, um die

zufälligerweise anwesenden Mikroorganismen wirksam zu machen, das heißt, eine Erkältungskrankheit entstehen zu lassen, deren Art abhängig ist von den anwesenden Bakterien.

Daß in dem Fall des Eintritts einer Infektion weiterhin eine Beeinträchtigung der Fähigkeit des Organismus spezifische Schutzstoffe zu bilden und der Regeneration der Alexine eintritt, hat Trommsdorf gezeigt. Hier handelt es sich indes nicht um das Wesen, sondern bereits um die Folgen der Erkältung. Die anderen Momente, die in den Erkältungstheorien angeführt sind, dürften auch nicht das Wesen derselben, sondern begleitende Momente darstellen, die höchstens eine Begünstigung für das Eintreten einer Erkältungskrankheit bedeuten.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Leukocytenzahl wird unter Erkältungseinflüssen um 50—75 Proz. herabgesetzt, nach 6—24 Std. tritt eine Regeneration ein, der in den folgenden Tagen eine Hyperleukocytose folgt.

2. Die Beweglichkeit und Freßtätigkeit der Leukocyten wird außerordentlich stark verringert, ja aufgehoben.

3. Es tritt weder eine Herabsetzung der Leukocytenbaktericidie noch eine Serumbaktericidie unter Erkältungseinflüssen ein, dagegen ist eine sehr bedeutende Abnahme der baktericiden Kräfte nachweisbar in dem Gemisch von Serum und Leukocyten.

4. Meerschweinchen- und Kaninchenleukocyten besitzen keine proteolytische Fermentwirkung. Es kommt dem proteolytischen Ferment keine Bedeutung für die allgemeine Immunität zu.

5. Es zeigt sich eine beträchtliche Abnahme des Verteidigungsvermögens der Lungen gegenüber Bacillus prodigiosus unter Erkältungseinflüssen (Ronzani).

6. Es treten keine schädlichen Stoffe im Blut oder antagonistische Substanzen unter Erkältungseinflüssen auf, die die Herabsetzung der Schutzstoffe bedingen könnten.

7. Die Abhärtung gegen Erkältung scheint nicht auf einer Vermehrung der Schutzstoffe zu beruhen, sondern ein Trainieren derselben zu bedeuten.

8. Für das Zustandekommen der Erkältungskrankheiten kommen zwei Momente in Betracht, zufällig anwesende pathogene Mikroorganismen und zweitens die Herabsetzung der Resistenz.

9. Die Resistenzherabsetzung besteht in einer akut einsetzenden Abnahme aller Schutzstoffe des Blutes und der zellulären Elemente — mit Ausnahme der Agglutinine und der digestiven Fermente.

10. Die Resistenzherabsetzung unter Erkältungseinflüssen ist zu erklären als eine Störung des physiologischen Aufbau- und Abbauprozesses derart, daß bei gleichbleibendem Abbau der Schutzstoffe eine entsprechende Regeneration derselben ausbleibt.

Für die Anregung, Beaufsichtigung und Durchsicht dieser Arbeit spreche ich Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Wassermann meinen ergebensten Dank aus.

Literaturangaben.

1. Chelmonsky, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. LIX.
2. Dürck, Arch. f. klin. Med. 1899; Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 26.
3. Jochmann, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 61; Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29, 31.
4. Kißkalt, Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 4; Arch. f. Hyg., Bd. 49.
5. Laschkewitz, Arch. f. Anat. u. Phys. 1868.
6. Lissauer, Arch. f. Hyg., Bd. 63.
7. Lode, Arch. f. Hyg., Bd. 28.
8. Löwit, Beitrag zur Physiol. u. Pathol. d. Blutes. Jena, Fischer, 1892.
9. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie.
10. Opie, Journ. of infect. diseases, Bd. VII, VIII.
11. Ronzani, Arch. f. Hyg., Bd. 63.
12. Rosenthal, Herrmanns Handb. d. Physiol.
13. Ruhemann, Ist Erkältung eine Krankheitsursache? Monographie. Thieme 1898.
14. Trommsdorf, Arch. f. Hyg., Bd. 59.
15. Tchistowitch und Surewitch, Russky Wratch 1908, Nr. 20.
16. Weil, Arch. f. Hyg., Bd. 77, Heft 3.
17. Wolf, Journ. of infect. diseases 1906, Bd. III, S. 731.
18. A. E. Wright, Studien über Immunisierung, und ihre Anwendung in der Diagnose von Bakterieninfektionen, und ihre Behandlung.

Lebenslauf.

Ich, Franz Keysser, wurde am 19. Mai 1885 zu Wilhelmshaven geboren als Sohn des Apothekers A. Keysser, jetzigen Generaldirektors von Kali- und Petroleumunternehmungen in der Provinz Hannover und in Rumänien, und erzogen im evangelisch-lutherischen Glauben.

In Hannover, Halle und Braunschweig besuchte ich die Schule und bestand am 19. Februar 1904 am herzoglich neuen Gymnasium zu Braunschweig die Reifeprüfung.

Ich widmete mich dem Studium der Medizin, zunächst in Heidelberg, vom 2. bis 5. Semester in Berlin, wo ich am 29. Juli 1906 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Von August 1906 bis Mai 1907 hielt ich mich in Paris auf, hauptsächlich zur Ausbildung in der Mikrobiologie am Institut Pasteur; ich nahm daselbst an einem 4 monatlichen Kursus der Mikrobiologie teil und arbeitete danach weitere 4 Monate im Laboratorium des Herrn Prof. Metchnikoff.

Vom Mai 1907 setzte ich die medizinischen Studien fort in Berlin, benutzte die Sommerferien 1907, um in London 3 Monate an der chirurgischen Abteilung des German Hospitals zu famulieren, die Osternferien 1908, um am Moabiter Krankenhause zu Berlin 2 Monate, die Sommerferien 1908, um am Pathologischen Institut des Virchowkrankenhauses und an der Kgl. Universitäts-Augenklinik je 5 Wochen zu famulieren.

Am 19. Mai 1909 bestand ich die ärztliche Prüfung vor der Prüfungskommission in Berlin. Am 25. Mai begann ich das praktische Jahr abzuleisten am Kgl. Institut für Infektionskrankheiten, ich wurde daselbst bis zum 1. Oktober auf der Abteilung des Herrn Geheimrat Prof. Dr. Wassermann, vom 1. Oktober bis 25. Januar auf der Abteilung des Herrn Prof. Dr. Lentz beschäftigt.

Am 25. Januar trat ich im Virchowkrankenhaus in die Infektionsabteilung unter Leitung des Herrn Prof. Dr. Jochmann als Medizinalpraktikant ein.